



Aus der Universitäts - Frauenklinik zu Frankfurt / Main

Direktor : Prof. Dr. med. O. Käser

NACHUNTERSUCHUNGEN VON ERYTHROBLASTOSE - KINDERN UNTER
BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES INTELLIGENZQUOTIENTEN.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der gesamten Medizin

der hohen Medizinischen Fakultät

der Johann Wolfgang Goethe Universität

zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

C a r o l a L o m p a

aus Fürstenwalde / Spree

Frankfurt am Main 1964

Dekan : Prof. Dr. med. H. Frick
Referent : Prof. Dr. med. A.W. Schwenzer
Korreferent : Prof. Dr. med. F.G. Ritter von Stockert
Mündliche Prüfung : am 27. Februar 1965

NACHUNTERSUCHUNGEN VON ERYTHROBLASTOSE - KINDERN UNTER
BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES INTELLIGENZQUOTIENTEN

I. EINLEITUNG UND BEGRÜNDUNG DER ARBEIT

II. HAUPTTEIL

1. Definition und Geschichte des Morbus haemolyticus neonatorum
 - a. Häufigkeit
 - b. Ätiologie und Pathogenese
(mit Berücksichtigung der mütterlichen Sensibilisierungsmöglichkeiten)
 - c. Klinik
 - d. Diagnostik : 1. praenatal
2. postnatal
 - e. Therapie : 1. Indikationsabgrenzung
2. Therapeutische Maßnahmen
3. Prophylaktische Maßnahmen
2. Literaturübersicht über Nachuntersuchungen von Erythroblastose - Kindern
3. Eigene Untersuchungen
 - a. Untersuchte Kinder
 - b. Untersuchungsmethode : Binet - Simon - Kramer - Test
4. Ergebnisse
 - a. Verteilung des Intelligenzquotienten
 - b. Beziehungen des Intelligenzquotienten zum Bilirubinspiegel,
zum Haemoglobin, zum Zeitpunkt der Austauschtransfusion und
zum Antikörpertiter der Mutter
 - c. Kasuistische Übersicht
5. Diskussion und Folgerungen
6. Diskussion der Laborwerte

III. ZUSAMMENFASSUNG

IV. LITERATURVERZEICHNIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551901_0039

EINLEITUNG UND BEGRÜNDUNG DER ARBEIT

Es ist bekannt, daß ein großer Prozentsatz der am Morbus haemolyticus erkrankten und unbehandelten Kinder, wenn sie die Krankheit überstehen, Spätschäden aufweisen, deren Hauptsymptome neben den neurologischen Ausfallerscheinungen Intelligenzstörungen sind. Da die Höhe des Bilirubinspiegels eine wesentliche Rolle zu spielen scheint, versuchte man diesen zu senken und durch die Hemmung der sich im kindlichen Körper abspielenden Antigen - Antikörper - Reaktion auch niedrig zu halten, indem man die Neugeborenen mit Austauschtransfusionen behandelte. Aufgabe dieser Arbeit ist es nun, festzustellen, ob und in welchem Maße die Behandlung vor Intelligenzdefekten schützt. Dabei ist es wichtig zu wissen, ob ein Zusammenhang besteht zwischen dem ermittelten Intelligenzquotienten und der Höhe des Bilirubinspiegels und des postnatalen Haemoglobinwertes, dem Antikörpertiter im Blut der Mutter und dem Zeitpunkt, zu welchem die Austauschtransfusion erfolgte. Über die letzten Punkte sind schon mehrere Arbeiten von Nachuntersuchern erschienen, die sich aber überwiegend und ausführlich mit den klinischen und neurologischen Ausfallerscheinungen auseinandersetzen. Die vorliegende Arbeit unternimmt darum den Versuch, durch die Nachuntersuchung der in der Frankfurter Universitäts - Frauenklinik mit Austauschtransfusionen behandelten Erythroblastose - Kinder, deren Zahl durchaus keinen statistisch repräsentativen Querschnitt darstellt, aufzuzeigen, wie sehr oder wie wenig diese Kinder in ihrer geistigen Entwicklung hinter ihren Altersgenossen zurückgeblieben sind.

1. DEFINITION UND GESCHICHTE DES MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM

Unter dem Begriff des Morbus haemolyticus neonatorum (1934 von Franke geprägt) versteht man eine perinatale Haemolyseerkrankung, verursacht durch eine Dissonanz der materalen und kindlichen Blutkörpercheneigenschaften. Synonyma sind : Erythroblastosis foetalis, haemolytische Fetosen; im ausländischen Schriftum : hemolytic disease of the newborn, isoimmunization disease of the fetus and newborn, maladie hémolytique du nouveau-né.

Zur Geschichte der foetalen Erythroblastosen läßt sich sagen, daß die einzelnen Krankheitsbilder wie Hydrops congenitus, Anaemia neonatorum und Icterus gravis zwar seit langem bekannt und beschrieben worden sind, daß sie aber erst 1932 von Diamond als "Erythroblastosis foetalis" zu einer Einheit zusammengefaßt worden sind, nachdem schon 1921 der Karlsruher Pathologe v. Gierke ätiologische Zusammenhänge vermutet hatte.

Vor der Entdeckung des Rhesusfaktors durch Lanasteiner und Wiener wurden für die Genese dieser Krankheitsgruppe alle möglichen Ursachen in Anspruch genommen. Man dachte an kindliche Mißbildungen des Herzens oder der großen Gefäße, an Störungen im erythropoetischen und an Fehlsteuerungen im endokrinen System und an Organumoren. Manche Hypothesen bezogen sich auch auf Folgen mütterlicher Erkrankungen, wie z. B. Schwangerschaftstoxikosen, ja einige Autoren machen sogar eine Mangelernährung der Mutter verantwortlich oder sehen in der Fetose nur eine unspezifische Reaktion des Kindes auf die verschiedenartigsten Reizwirkungen.

Erstmals Levine erkannte die Bedeutung des Rhesusfaktors für die foetalen Erythroblastosen. Die Serologen, die nun das Thema aufgriffen, ermöglichten durch ihre Forschungen und Erkenntnisse die möglichst frühzeitige Diagnosestellung und zeigten den Weg zu einer wirkungsvollen, erfolgreichen Therapie.

a. Häufigkeit

Nach Untersuchungen von Wiener (127) sind etwa 86 % der weißen Bevölkerung Nordamerikas Rh - positiv, d.h. ihre Blutkörperchen lassen sich agglutinieren, wenn man Serum von Kaninchen, die mit Erythrocyten einer bestimmten Meerkatzenart (*Macacus rhesus*) vorbehandelt worden sind, zufügt. Etwa 14 % besitzen diesen Faktor nicht, sind also rh - negativ. Diese Prozentzahl konnte für die weiße Bevölkerung in Europa bestätigt werden. Für andere Menschenrassen stellte Mourant (117) als ungefähre Häufigkeit für das Fehlen des Rh - Faktors folgende Werte zusammen :

Neger 5 - 8 % ; Inder 3 - 10 % ; Chinesen und Japaner weniger als 1 % ; Indonesier weniger als 1/2 % ; besonders häufig sind rh - negative Individuen unter den Basken, einer Urbevölkerung Südwesteuropas.

Dementsprechend kommt es unter der weißen Population nur in etwa 13 % aller Ehen zur typischen Rh - Konstellation (Ehemann Rh - positiv / Ehefrau rh - negativ). Theoretisch wäre nun, wenn man die mögliche Heterozygotie des Ehemannes berücksichtigt, in 9 % aller Graviditäten ein Rh - positives Kind bei rh - negativer Mutter zu erwarten. Aber nur eines von 200 Neugeborenen, das sind 5 ‰ , erkrankt am Morbus haemolyticus neonatorum.

So besteht also eine Diskrepanz zwischen der Häufigkeit von Rh - Konstellationen und dem relativ seltenen Ereignis eines Morbus haemolyticus neonatorum. Noch auffallender ist die Tatsache, daß der Morbus haemolyticus bei ABO - Diskrepanzen (und das ist in 25 % aller Ehen der Fall) eher noch seltener ist.

Wolf (129) führt zur Erklärung vier Punkte an :

1. eine unterschiedliche Empfindlichkeit der kindlichen Erythrocyten z.Z. der Fetal- und Neugeborenenperiode gegenüber den mütterlichen Antikörpern
2. eine Schädigung der Antigene vor Erreichung der Antikörperproduktionsstätten
3. eine verschiedene Durchlässigkeit der Placenten sowohl für Antigene als auch für Antikörper
4. ein qualitativer und quantitativer individueller Unterschied der Antikörperbildung von seiten der Mutter.

- zu 1. Die kindlichen Erythrocyten sind gegenüber manchen Antikörpern unempfindlicher als die des Erwachsenen. Das ist eine Beobachtung, die heute noch von einigen Autoren diskutiert wird. Eindrucksvoll aber ist wohl, daß die an Morbus haemolyticus erkrankten Kinder im ABO - System meist mit der rh - negativen Mutter kompatibel sind; diese Tatsache ist schon seit 1943 bekannt. Auch bei den 77 nach-untersuchten Kindern aus der Universitäts - Frauenklinik zu Frankfurt / Main zeigten 48 die gleiche Blutgruppe wie ihre Mutter, also 62,3 % . Ich zitiere nach Wolf (129) : "Es kann heute durch mathematisch-statistische Beweisführung an einer protektiv-antagonistischen Wirkung der Isoagglutinine der klassischen Blutgruppen gegenüber der Rh - Antikörperbildung nicht gezweifelt werden."
- zu 2. Manche Autoren erklären dieses Phänomen damit, daß im ABO - System inkompatible Erythrocyten, sofort, wenn sie auf diaplacentarem Wege in die materne Blutbahn gelangt sind, von den Serumagglutininen eliminiert werden, ehe sie überhaupt erst als Antigen wirken können.
- zu 3. Noch ist kaum etwas bekannt, wie die kindlichen Erythrocyten die Placenta passieren und somit im mütterlichen Blut sensibilisierend wirken können. Nun gelangen doch bei fast jeder Geburt kindliche Erythrocyten (etwa 0,5 - 1 ccm) in die materne Blutbahn; vielleicht ist hierin eine Sensibilisierungsursache während der ersten Schwangerschaft zu sehen, die sich erst bei späteren Graviditäten auswirkt. Außerdem nehmen Dahr (17) und andere Autoren an, daß die an Eiweißmoleküle kleinerer Größe gebundenen Antigene die Placenta passieren können, die an große Eiweißmoleküle gebundenen Antikörper aber nicht, höchstens die inkompletten Formen.
- Die Placenta wird also als "serologische Schutzzone" zwischen Mutter und Frucht angenommen, und in neueren Arbeiten wird die Vermutung geäußert, daß sie selbst antigene Fähigkeiten habe.
- zu 4. Ausgeprägte individuelle Unterschiede zeigen sich in der enormen Schwankungsbreite in der Stimulierbarkeit zur Bildung von Antikörpern.

Auch Martius (77) erklärt das relativ seltene Auftreten eines Morbus haemolyticus neonatorum "mit einem unterschiedlichen Antikörperbildungsvermögen der rh - negativen Frauen."

Hinzu kommt, daß erst die dritte oder noch spätere Schwangerschaft sensibilisierend wirkt, und es dadurch bei der heute durchschnittlich niedrigen Kinderzahl gar nicht erst bis zur Manifestation einer Rh - Dissonanz kommt. So erklärt sich auch die Variation der Prozentzahl, die mit zunehmender Schwangerschaftszahl ebenfalls ansteigt : ist die Zahl der erstgeborenen, an Morbus haemolyticus neonatorum erkrankten Kinder rh - negativer Mütter noch äußerst klein, so beträgt sie doch schon 2,5 % für das zweite, 5 % für das dritte Kind, mit jeder weiteren Schwangerschaft wachsend. In der Klinik sieht man darum ein erstes Kind mit Morbus haemolyticus selten; das zweite erkrankt an schwerer Anaemie, das dritte und vierte zeigen heftigen Ikterus neonatorum und würden ohne Therapie während der ersten Lebenstage ad exitum kommen oder sind, falls sie die Gelbsucht überleben, schwergeschädigt in ihrer körperlichen und geistigen Entwicklung. Weitere Graviditäten enden nun meist mit der Ausstoßung mazerierter, wassersüchtiger Foeten.

b. Ätiologie und Pathogenese

(mit Berücksichtigung der mütterlichen Sensibilisierungsmöglichkeiten)

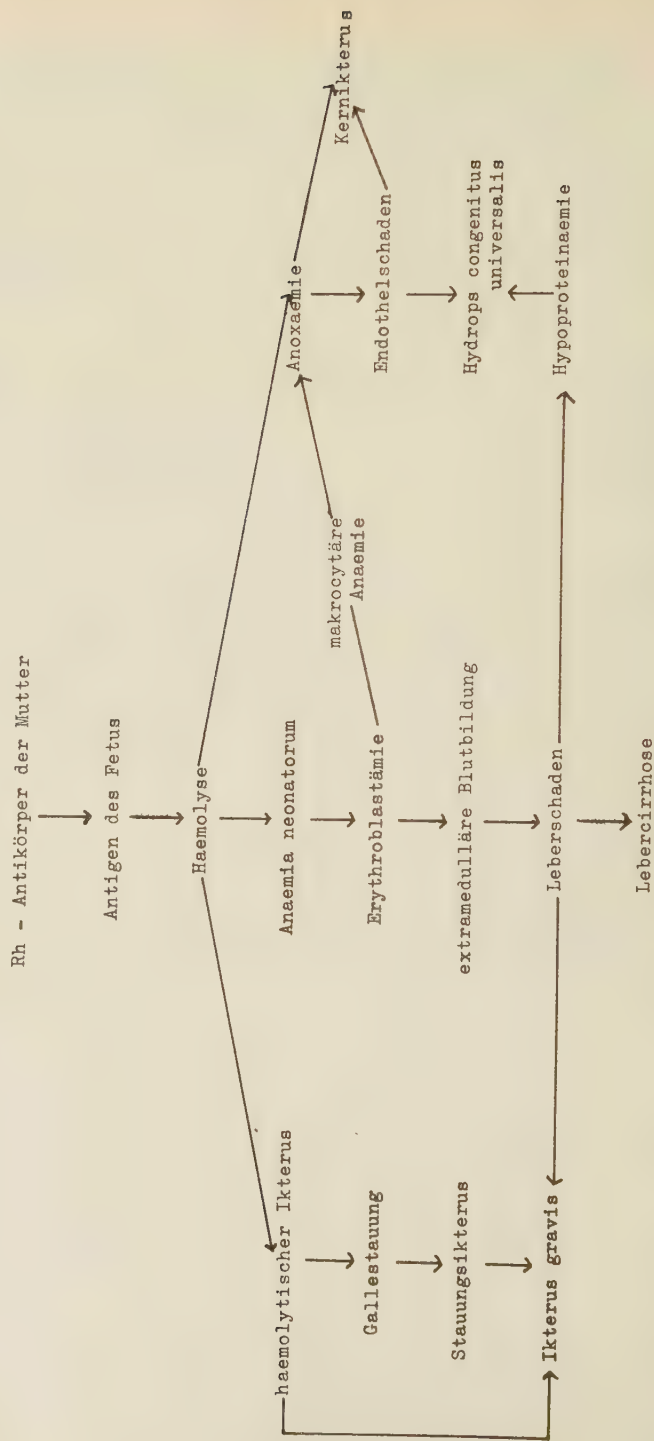
Beim Morbus haemolyticus neonatorum handelt es sich um eine Erkrankung des Neugeborenen, welche verursacht wird durch eine Inkompatibilität der mütterlichen und der vom Vater auf das Kind vererbten Blutgruppen oder Blutfaktoren.

Wir unterscheiden beim Menschen die klassischen Blutgruppen (A, B, AB, O), die als Agglutinogen und Agglutinin (Anti-A, Anti-B) für jedes Individuum spezifisch im Blut vorkommen. Daneben gibt es noch sog. Blutfaktoren (M, N, P, Rh und Kell u.v.a.), gegen die sich normalerweise kein Agglutinin im Blut befindet, unter besonderen Umständen aber gebildet werden kann.

Nehmen wir als Beispiel die häufigste Konstellation einer Rh - Inkompatibilität : Ehemann Rh - positiv / Ehefrau rh - negativ. Kommt diese Frau nun mit Rh - positiven Blut in Berührung, sei es durch Bluttransfusion oder Schwangerschaft mit einem Rh - positiven Kind, so kann sie sensibilisiert werden, d.h. zur Antikörperbildung gegen das Rh - Antigen, das sie nicht besitzt, angeregt werden. Gelangen diese Antikörper dann diaplacentar in den foetalen Kreislauf, so tritt eine Antigen - Antikörper - Reaktion ein : es kommt zur Agglutination, d.h. zur Zusammenballung und Verklebung der kindlichen Erythrocyten und damit zum Blutzerfall und verstärktem Abbau der roten Blutkörperchen. Die Haemolyse verursacht eine Anaemie und übt somit einen starken Reiz auf das erythropoetische System aus, so daß vermehrt noch kernhaltige Erythrocytenvorstufen, die Erythroblasten, aus dem Knochenmark ausgeschwemmt werden, daher die Bezeichnung "Erythroblastosis foetalis". Gleichzeitig wird durch den verstärkten Haemoglobinabbau viel Bilirubin frei, das nicht im gleichen Maße ausgeschieden werden kann und daher im Blute kreist, ins Gewebe eindringt und einen schweren Ikterus verursacht.

Beim Abbau des Haemoglobins durch das reticulo-endotheliale System wird der Porphyrinring gesprengt durch Oxydation und die Proteinkomponente und das Fe - Molekül abgespalten, so daß das wasserunlösliche und damit auch ausscheidungsunfähige Bilirubin entsteht. Dieses wird in der Leber mit Glukuronsäure unter Vermittlung eines Fermentes, der Glukuronyltransferase, zum Bilirubinglukuronid gekoppelt. Darmbakterien reduzieren das Bilirubinglukuronid zu Urobilinogen, welches z.T. ausgeschieden, zum größeren Teil aber im entero-hepatischen Kreislauf in der Leber abgefangen und wiederum durch die Galle ausgeschieden wird. Nun wird aber bei gesteigertem Blutzerfall vermehrt Bilirubin produziert, und die Aufnahmefähigkeit der Serumproteine zum Transport von Bilirubin ist begrenzt. Es bleibt daher bei hochgradiger Bilirubinaemie ein großer Teil des Bilirubins ungebunden im Plasma, diffundiert in die interstitielle Flüssigkeit und auch in die Zellen, wo es toxisch wirkt. Besonders empfindlich sind die Zellen des Zentralnervensystems, welche aber im allgemeinen durch die Blut-Liquor-Schranke geschützt sind. Dieser Schutz ist aber in der ersten Lebenswoche noch nicht ausgebildet. Dadurch kann eine Bilirubinaemie über 18 mg% nur in den ersten Lebenstagen zum Kernikterus führen (139). Ein Autor (140) bewies, daß nur das freie, also indirekte Bilirubin, und besonders das nicht an Albumine gekoppelte, in die Ganglienzellen eindringt, sie zur Degeneration bringt und gelbe Pigmentierungen verursacht.

Übersicht über die Pathogenese der fetalen Erythroblastosen (modif. nach Davidson (14))



Welche Möglichkeiten gibt es nun, um eine rh - negative Frau zu sensibilisieren und damit die Voraussetzungen zu einer Rh - Abwehrbereitschaft zu schaffen ? (Über die Ursachen und Hypothesen zur Frage der Schwankungsbreite in Häufigkeit und Verteilung wurde schon im vorhergehenden Abschnitt berichtet.)

1. Durch die direkte Übertragung von Rh - positiven Erythrocyten kann eine rh - negative Frau zur Bildung von Antikörpern angeregt werden, z.B. bei Bluttransfusionen oder bei Resorption von Rh - positivem Blut wie bei intramuskulärer Blutinjektion oder auch homoioplastischer Gewebs-
transplantation.

2. Indirekt kann der gleiche Effekt erreicht werden durch die Übertragung der Antigene vom Rh - positiven Foet auf die rh - negative Mutter.

Wir bezeichnen dabei den erstmaligen Kontakt mit dem Antigen als Vorimmunisierung. Diese bewirkt zwar die Sensibilisierung, ist aber nicht lebensgefährlich, weder für den Empfänger einer inkompatiblen Bluttransfusion noch für den Foeten bei einer Rh - dissonanten Schwangerschaft.

Zusammenfassend können als folgenschwere Sensibilisierungsfaktoren angesehen werden :

1. Bluttransfusionen und -injektionen, auch wenn sie schon lange Zeit zurückliegen.

2. Vorausgegangene Schwangerschaften mit Rh - positiven Kindern (auch Aborte und iatrogene Schwangerschaftsunterbrechungen sind zu berücksichtigen).

c. Klinik

Unter dem Begriff des Morbus haemolyticus neonatorum verbergen sich mehrere Krankheitsbilder, welche - wie erst 1932 erkannt wurde - Folgen einer einheitlichen Pathogenese sind :

1. der Hydrops congenitus universalis
2. der Icterus familiaris
3. die Anaemia neonatorum
4. einige Leberveränderungen des Foeten und Neugeborenen
wie z. B. die Lebercirrhose mazerierter Totgeborener (11).

Die leichteste Erkrankungsform des Morbus haemolyticus neonatorum ist also die Anaemia neonatorum, hervorgerufen durch das Mißverhältnis zwischen Erythrocytenabbau und Erythropoese. Auch der Icterus familiaris gravis hat bei sofortiger, geeigneter Therapie heute eine günstige Prognose. Wird die Therapie (s.u.) nicht rechtzeitig eingeleitet, so verstärkt sich der Icterus, - die Kinder werden apathisch -, und führt schließlich am 3. - 4. Tag zu cerebralen Reizerscheinungen wie Opisthotonus, Somnolenz, Adynamie, Anorexie, Reflexunregelmäßigkeiten, Krämpfe, Temperatursteigerungen, Schrei- und Atemstörungen, Erbrechen, Trinkschwäche oder -unfähigkeit u.ä., den Symptomen des gefürchteten Kernikterus. Dieser kommt durch Einlagerung von Bilirubin in bestimmte Hirnkerne zustande, wie Pallidum, Putamen, Striatum, Claustrum und einige Thalamuskern, welche zur Zeit der Geburt eine erhöhte Affinität gegenüber dem indirekten, bei ikterischen Kindern vermehrt im Blut kreisenden Bilirubin zeigen. Manche Autoren sind der Meinung, daß die Pigmentierung dieser Hirnkerne durch Bilirubin erst eine Folge primär durch Hypoxie geschädigter - und dadurch erst für den gelben Farbstoff aufnahmefähiger - Ganglienzellen sei (24). Meist sterben die an Kernikterus erkrankten Kinder schon in den ersten Lebenstagen. Früher betrug die Mortalität 70 %, heute trotz Therapie immerhin nach den Untersuchungen der meisten Autoren noch 30 % der Fälle. (122) Überleben die Kinder aber, so zeigen sie schwere neurologische und psychische Schäden, wie Ataxien, Lähmungen und Intelligenzdefekte bis zur Imbezillität.

Bei der zweiten schweren Erkrankungsform des Morbus haemolyticus neonatorum, dem Hydrops universalis, werden die Kinder meist schon nicht lebensfähig geboren, häufig sind es bereits tote Frühgeburten. Die Foeten zeigen starke Anasarka mit massiven Ergüssen in die Körperhöhlen, verursacht durch eine allgemeine Schädigung der Kapillarpermeabilität (91). Nicht selten findet man beim Morbus haemolyticus eine Leberschädigung, die von einer leichten serösen Hepatitis bis zur tödlichen Lebercirrhose reichen kann.

Klinische Symptome :

Zur Frage der Rh - bedingten Fehl-, Früh- und Totgeburten läßt sich sagen : Da die Ausprägung der Blutfaktoren erst mit dem beginnenden 4. Lunarmonat erfolgt, können alle habituellen Fehlgeburten erst nach dieser Zeit auf eine Rh - Dissonanz zurückgeführt werden. Zum Exitus in utero kommt es meist um die 34. und nur selten vor der 28. Schwangerschaftswoche. Fast immer sind die Totgeburten stark mazeriert mit mehr oder weniger ausgeprägtem Hydrops congenitus universalis. Lebendgeborene Hydropskinder mit starken Oedemen und erhöhtem Venendruck sterben meist schon in den ersten Lebensstunden an Herzversagen.

Schon bei der Geburt fallen das häufig grüngelbliche, im Gegensatz zu Übertragungen meist vermehrte Fruchtwasser und ebensolche Verfärbungen der Vernix caseosa und Eihäute auf. Die Nabelschnur ist sulzig verändert und die Placenta oft von besonderer Größe und einem Gewicht von über 600 g.

Der Icterus gravis neonatorum tritt meist schon in den ersten 24 Lebensstunden auf; das Serumbilirubin kann Werte über 30 mg% erreichen, und im Harn sind vermehrt Urobilinkörper und Bilirubin nachweisbar. Außerdem kann man oft eine Hepatosplenomegalie feststellen.

Die Anaemia neonatorum läßt sich schon durch den am ersten Lebenstag palpablen Milztumor erkennen; physiologischerweise tritt dieses Symptom erst am dritten Lebenstag auf.

Als Spätfolgen kommen echte Lebercirrhosen, aber auch andere schwere, reversible Leberschädigungen vor. Weiterhin beobachtete man Zahnveränderungen am Milchgebiß im Sinne von Schmelzhypoplasien und gelbgrünen Verfärbungen durch pigmentierende Biliverdinablagerungen im Zahnschmelz und im Dentin.

Als wichtigste Komplikation ist der Kernikterus, die sog. "hepatogene Encephalopathie", zu nennen, der wahrscheinlich auf einer Leberinsuffizienz bei gleichzeitiger Hyperbilirubinaemie und erhöhter Empfindlichkeit des Zentralnervensystems und auf Störungen der Kapillarpermeabilität beruht.

Kinder, die einen Kernikterus überstanden haben, zeigen spezifische extrapyramidale Schädigungen wie Koordinationsstörungen der Motorik, Gleichgewichtsstörungen, Spastizität oder Atonie, Hirnnervenparalysen, z.B. Schwerhörigkeit bis zur vollständigen Taubheit, und Intelligenzdefekte aller Grade bis zum Schwachsinn.

d. Diagnostik

Entscheidend für die Diagnose eines Morbus haemolyticus neonatorum ist neben der klinischen Erscheinungsform bei typischer Rh - Konstellation von Mutter und Kind einzig der Nachweis inkompletter Antikörper bei der Mutter zu irgendeiner Zeit der Schwangerschaft (praenatale Diagnose) und der positive Coombstest beim Kind (postnatale Diagnosestellung) -

1. Praenatale Diagnose :

Wichtig ist, daß die Diagnose einer Neugeborenenerythroblastose möglichst früh gestellt wird, denn die Prognose verschlechtert sich ja erfahrungsgemäß mit jeder weiteren Schwangerschaft, unabhängig von deren Ausgang, ob Fehlgeburt oder Austragung eines mehr oder minder geschädigten Kindes. Dafür ist die Erhebung einer genauen Anamnese von großer Bedeutung : über die familiäre Häufung, den Verlauf früherer Schwangerschaften und eventuelle Bluttransfusionen der Mutter, auch wenn diese schon Jahre zurückliegen. Erregt die Vorgeschichte den Verdacht einer bestehenden Rh - Inkompatibilität oder ist sogar eine Erythroblastosis foetalis anamnestisch bekannt und bereits serologisch gesichert, dann sollen nach der Bestimmung der mütterlichen und väterlichen Rh - Faktoren - Zugehörigkeit zwischen der 12. und 16. Woche einmal und von der 24. Schwangerschaftswoche ab alle vier Wochen serologische Untersuchungen auf Rh - Antikörper durchgeführt werden. Vielleicht werden sogar gegen Ende der Gravidität der Schwere der Anamnese wegen häufigere Kontrollen notwendig. Auch ist sechs Wochen vor dem Entbindungstermin aus prophylaktischen Gründen und um sofort eine geeignete Therapie anwenden zu können eine stationäre Aufnahme angezeigt.

Zum Nachweis der Rh - Antikörper im mütterlichen Serum dienen die Antiglobulinmethode nach Coombs, die Konglutinationsreaktionen und die Fermenttests.

2. Postnatale Diagnose :

Bei der Entbindung wird der Geburtshelfer das Vorliegen einer Erythroblastose vermuten, wenn das Neugeborene auffallend blaß ist, wenn ein Haemoglobinwert unter 85 % nachzuweisen ist, wenn im peripheren Blut die Erythroblasten über 10 % vermehrt und Milz und Leber vergrößert sind, und wenn sehr bald nach der Geburt (häufig schon innerhalb der ersten 24 Lebensstunden) eine ikterische Verfärbung der Haut, der Schleimhäute einschließlich der Skleren auftritt.

Serologisch kann die Diagnose gesichert werden durch die Untersuchung des kindlichen Blutes auf blockierende Antikörper mittels der Konglutinationsproben oder des direkten Coombstestes.

Differentialdiagnostisch läßt das klinische Bild manchmal an eine Lues congenita oder andere prae- oder postnatale Infektionen denken. Ebenso müssen ein Morbus haemorrhagicus neonatorum bei Vitamin K Mangel und auf Grund des Blutbildes andere primäre Blutkrankheiten ausgeschlossen werden. Auch kommen Sensibilisierungen gegen die Blutgruppenmerkmale im ABO - System und andere Blutfaktoren wie Kell u.v.a. vor.

e. Therapie

Alle prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen sind, da ja eine Sensibilisierung einer faktorendissonanten Frau nicht verhindert werden kann, auf die Beseitigung der im kindlichen Organismus zirkulierenden Antikörper sowie der schon geschädigten, in Haemolyse begriffenen Erythrocyten gerichtet.

1. Indikationsabgrenzung

Wegen der großen Schwankungsbreite der Schädigungen durch eine Erythroblastose, die vom intrauterinen Fruchttod bis zu klinisch sich überhaupt nur serologisch manifestierenden Veränderungen reichen kann, muß genau und möglichst frühzeitig festgestellt werden, welche Kinder einer wirksamen Therapie zugeführt werden sollen. Zur Indikationsstellung dienen einige klinische Anhaltspunkte :

- a. Die Anamnese : dazu gehört neben der Geburtenanamnese der Mutter, wobei schon aufgetretener Neugeborenenikterus auf Grund einer Erythroblastose oder gar hydroptische Totgeburten die Prognose für spätere Schwangerschaften belasten, auch die Untersuchung des väterlichen Erbbildes, da bei einer Heterocygotie des Vaters nur 50 % der Kinder Rh - positiv, bei einer Homocygotie aber alle Kinder Rh - positiv sind.
- b. Die Beobachtung eines positiven Antikörpertiters im mütterlichen Serum während der Schwangerschaft läßt eine Erkrankung des Kindes erwarten, ist jedoch nicht beweisend. Ebenso lassen sich aus der Menge der Antikörper keine Schlüsse auf den Grad der Schädigung ableiten.
- c. Der klinische und serologische Untersuchungsbefund des Neugeborenen sichert die Diagnose und entscheidet über Art und Zeitpunkt aller therapeutischen Maßnahmen. Dazu gehören neben einer deutlichen Leber- und Milzschwellung der während der ersten 12 - 18 Stunden auftretende Ikterus mit Bilirubinwerten im Nabelschnurblut über 4 mg% und eine Verminderung des Haemoglobins unter 15 g% (= 85 %). Mit einer Erhöhung des Serumbilirubins auf 18 - 20 mg% ist die kritische Grenze

zur Verhütung eines Kernikterus erreicht. Die Zahl der Erythroblasten kann auf über 10 % (auf 100 Leucocyten) vermehrt sein. Ein positiver Coombstest mit dem Nachweis von inkompletten Antikörpern im kindlichen Blut rechtfertigt auch in zweifelhaften Fällen ein therapeutisches Eingreifen. Besonders rasch und wirksam muß bei Frühgeburten gehandelt werden.

2. Therapeutische Maßnahmen :

- a. Ehe wirksamere Methoden bekannt wurden, versuchte man bis 1946 mit einfachen rh - negativen Bluttransfusionen die Krankheiterscheinungen einer Erythroblastose zu bekämpfen. Diese Therapie erfaßte die schweren Erkrankungsformen nicht und wird somit wohl nur noch in Fällen von starkem Absinken des Haemoglobins wie z.B. bei sekundären Anaemien angewandt werden.
- b. Sicherlich fragwürdig ist die Behandlung mit Tufosininfusionen und allgemeiner Leberschutztherapie, welche wohl die allgemein toxischen Erscheinungen beseitigt, die Quote der Kernikterusfälle aber ansteigen läßt (2). Die Leber ist bei einer Neugeborenenerythroblastose überlastet; findet doch in ihr nicht nur die zellständige Antigen-Antikörper-Reaktion statt, muß sie auch durch die verstärkte Haemolyse vermehrt Bilirubin ausscheiden und ist zusätzlich noch neben der Milz Hauptsitz der extramedullären Erythropoese. Gasser (33) empfiehlt daher eine Kombination der Austauschtransfusion mit Vitamin K - Gaben, der Hypoprothrombinaemie wegen mit erhöhter Blutungsbereitschaft, und diätetischen Maßnahmen, welche die Leber schonen (leichtaufbaufähige Stoffe wie Traubenzucker und Aminosäurepräparate, dazu Vitamin B - Komplex und eine Herabsetzung des Nahrungsfettes durch Gaben von entrahmter Frauenmilch).
- c. Die einzig wirksame und daher heute die Therapie der Wahl ist die von Wallerstein 1946 eingeführte Blutaustauschtransfusion. Bei der Exsanguinotransfusion handelt es sich um eine Entfernung des kindlichen Blutes und um die gleichzeitige Zufuhr von Blut, das durch die mütterlichen, im kindlichen Organismus kreisenden Antikörper nicht angegriffen wird.

Man verwendet daher rh - negatives, möglichst blutgruppenverträgliches Spenderblut. Die Transfusionstechnik kann nach zwei Methoden vorgenommen werden : nach der älteren von Wallerstein, Wiener und Wexler (127) angegebenen A. radialis - V. saphena - Methode oder nach dem Nabelkatheterverfahren nach Diamond. Ausgetauscht werden etwa 500 - 700 ml, das bedeutet einen Ersatz des kindlichen Blutes um 85 - 90 %. Manchmal sind wegen des weiter ansteigenden Bilirubinspiegels eine oder mehrere Nachtransfusionen notwendig. Seit der Einführung der Austauschtransfusion ist die Mortalität der Neugeborenenerythroblastose von 80 auf 20 % gesenkt worden, ebenso ist die Häufigkeit des Kernikterus zurückgegangen.

d. Die vorzeitige Schwangerschaftsunterbrechung durch eine Sectio caesarea wird von manchen Autoren empfohlen. Durch die Schnittentbindung oder auch die vorzeitige medikamentösen Geburtseinleitung wollte man das Kind so früh wie möglich der Einwirkung der Antikörper entziehen, zumal ja erfahrungsgemäß viele Kinder gegen Ende der Schwangerschaft ihre Hauptschädigung erleiden. Zu beachten ist dabei aber, daß nun den Neugeborenen zu der Krankheitsschädigung auch noch die Belastungen der Unreife zugemutet werden. Daher sollte die Schwangerschaftsbeendigung nicht vor der 36. - 37. Woche durchgeführt werden, frühestens in der 34. Woche. Die Austauschtransfusion wird von reiferen Kindern besser vertragen.

3. Prophylaktische Maßnahmen :

- a. Die Verhütung von Rh - inkompatiblen Bluttransfusionen bei Mädchen und Frauen von der Geburt bis zur Menopause.
- b. Die Bestimmung des Rh - Faktors bei der ersten Schwangerschaftsuntersuchung. Ist die Frau rh - negativ, sollte auch der Ehemann untersucht werden. Ist dieser ebenfalls rh - negativ, so kann man von weiteren Untersuchungen absehen, da kein Erythroblastose - Kind zu erwarten ist; ist der Ehemann Rh - positiv, so sollte sowohl das Serum der Frau auf Rh - Antikörper geprüft werden als auch festgestellt werden, ob der Vater des Kindes hetero- oder homocytot Rh - positiv ist. Bei Heterozygotie sind zur Hälfte Rh - positive und rh - negative Nachkommen zu

erwarten, bei Homocytotie aber nur Rh - positive. Treten dazu noch Antikörper im mütterlichen Serum auf, so liegt eine Sensibilisierung vor, und eine Schädigung des Kindes ist anzunehmen.

Zur Prophylaxe gehört auch die Behandlung bereits sensibilisierter Mütter mit dem Ziel, Schädigungen des Foeten trotz vorhandener maternaler Antikörper zu vermeiden. Keine der Methoden zur Hemmung oder Eliminierung der Antikörper zeigte bisher einen sicheren Erfolg.

Verschiedene Möglichkeiten zur Prophylaxe boten sich an :

- a. Man wollte die Antikörperproduktion beeinflussen und ggf. unterdrücken durch die sog. "Konkurrenz der Antigene", indem man Diphtherie - Pertussis - Vakzine Gaben verabreichte. Auch Typhus - Vakzine wurde verwandt.
- b. Desensibilisierungsversuche, die durch ständige Antigenzufuhr eine Erschöpfung der Antikörperproduktionsstätten bewirken sollten, schlugen ebenso fehl wie Austauschtransfusionen bei der Mutter. Es wird von einigen Autoren sogar vermutet, daß diese Therapie erst recht eine Stimulierung der Antikörperproduktionsstätten hervorrufe.
- c. Eine weitere Möglichkeit, die Bindung der Antikörper durch Haptene hat sich ebenfalls nicht bewährt.
- d. Als letztes bleibt nur noch die vorzeitige Entfernung des Kindes aus dem gefährlichen Milieu, da in den letzten Wochen und Tagen des intrauterinen Lebens die Antigen - Antikörper - Passage durch Degenerationserscheinungen der Placenta erleichtert wird. Dabei ist die vorzeitige Sectio durch das Risiko der Frühgeburt kompliziert und ist ebenso wie eine Übertragung nach Möglichkeit zu vermeiden; vorzuziehen ist eine Geburtseinleitung beim möglichst reifen Neugeborenen, der post partum sofort einer geeigneten Therapie zugeführt wird.

2. LITERATURÜBERSICHT ÜBER NACHUNTERSUCHUNGEN VON ERYTHROBLASTOSE - KINDERN

In den letzten sieben Jahren wurden von den verschiedensten großen Kliniken Ergebnisse von Nachuntersuchungen veröffentlicht, die sich mit den Spätschäden bei den mit Austauschtransfusionen behandelten Erythroblastose - Kindern befassen. Dennoch ist, wie Preisler (94) betont, die Zahl der publizierten Fälle längst noch nicht groß genug, um den Wert einer statistisch signifikanten Aussage zu erreichen. Außerdem maßen die Untersucher verschiedenen Symptomen unterschiedliche Bedeutung bei, so daß einmal die klinischen oder neurologischen Späterscheinungen in den Vordergrund geschoben wurden, dann wieder den serologischen Befunden, den Hörtests und EEG - Untersuchungen besondere Aufmerksamkeit geschenkt wurde und die Wachstumsretardierung und Intelligenzschädigung vernachlässigt wurden.

Folgende Zusammenstellung soll einen Überblick geben über die Zahl der von den verschiedenen Autoren untersuchten Rh - und ABO - Kinder.

Jahr	Autor	Zahl der AT	Zahl der NU	Todesfälle
1953	Ballowitz, L.	44 (40/4)	21	9
1955	Kölbl, H.	132	n.bek.	12
1957	Ballowitz, L.	135 (125/10)	86	19
1957	Kintzel, H.W.	142	142	16
1959	Essigke, G.	29	36	n.Bek.
1959	Sinios, A.	77	48	"
1960	Doose, H.	44	33	"
1960	Lau, H.	35	28	9
1960	Neu, W.	110 (93/17)	n.bek.	12
1961	Dördelmann, P.	69	"	7
1961	Krebs, H.	n.bek.	242	n.bek.
1962	Gallasch, E.H.	50	43	10
1962	Ohlenroth, G.	52 (38/14)	28	6
1963	Preisler, O.	181	109	n.bek.

Auch von anderen Autoren wurden mehr oder weniger umfangreiche und ergiebige Nachuntersuchungen veröffentlicht (13,30,31,45,48,50,56,72, 74,87,95,96,122).

Sehr unterschiedlich sind die Angaben über die Spätschäden der Erythroblastosis foetalis, und häufig wurde nicht genügend genau getrennt zwischen wirklichen Kernikterusfällen und den leichter verlaufenden Erkrankungsformen. Allerdings ist es nötig, daß die Nachuntersuchungen über die Erfolge der Austauschtransfusion, wie Ballowitz (7) meint, Beobachtungen über mehrere Jahre umfassen, "da sich die Krankheitszeichen einerseits nicht unmittelbar an das akute Stadium in der Neugeborenenzeit anschließen müssen, sondern oft erst nach einem unterschiedlich langen Latenzstadium auftreten. Andererseits können anfangs vorhandene cerebrale Symptome auch wieder verschwinden." Im Spätstadium finden Ballowitz und Fleischhauer (7) "extrapyramidale Motilitätsstörungen, vorallem Athetosen" und "Intelligenzdefekte sehr unterschiedlichen Ausmaßes." Beide Autoren betonen aber, daß "durch die Austauschtransfusionsbehandlung nicht nur die Sterblichkeit des Ikterus gravis entscheidend gesenkt werden kann, sondern auch Spätschäden weitgehend vermieden werden" können. Kintzel (51) fand bei 88 innerhalb der ersten 24 Lebensstunden mit Austauschtransfusion behandelten Kindern "keine Ausfallerscheinungen". Bei 54 später "ausgetauschten" Kindern beobachtete er 12 mal einen Kernikterus mit "Retardierung der Sprachmotorik"; und neben "dem gestörten Sprachvermögen und den geschädigten motorischen Funktionen" war ein "geistiger Entwicklungsrückstand nachweisbar und mußte das Vorliegen einer Debilität angenommen werden." Außerdem weist Kintzel (51) auf vermehrt auftretende allergische Reaktionen der Haut hin, kann aber die von Kummer (65) gefundene erhöhte Anfälligkeit der "Rhesus - Kinder" für Infektionen nicht bestätigen. Essigke (25) prüfte bei 36 an Morbus haemolyticus neonatorum erkrankten Neugeborenen die Leberfunktionen und fand "signifikante Unterschiede zwischen ausgetauschten und nicht ausgetauschten Kindern" im Sinne einer Ausscheidungsschwäche der Leber.

Bei den Untersuchungen von Doose (21) waren 27 von 33 Kindern klinisch unauffällig und "bei der Allgemeinuntersuchung als körperlich und geistig gesund anzusehen." In 6 Fällen zeigten sich "körperliche und geistige Entwicklungsverzögerungen bis zur Imbezillität", Ataxien, Krampfanfälle und Taubheit. Auch andere Autoren beobachteten Schwerhörigkeit bis zur absoluten Taubheit. (51, Byers und Mitarb.) Lau (70) beschreibt die Erfolge bei den gering geschädigten und mit Austauschtransfusionen behandelten Neugeborenen als "ausnahmslos gut", während bei schwergeschädigten Kindern bei gleicher Therapie das Ergebnis nur in annähernd $\frac{2}{3}$ der Fälle als gut anzusehen ist. Ohlenroth (88) kann bei den 28 untersuchten Kindern kein geistiges oder körperliches Zurückbleiben in der Entwicklung feststellen, erwähnt aber das verhältnismäßig häufige Auftreten einer Furunkulose in den ersten Lebensjahren. Preisler (94) legt bei seinen Nachuntersuchungen besonderen Wert auf das Verhältnis des Grades der Schädigung zum mütterlichen Antikörpertiter, zur Höhe des Bilirubin- und Haemoglobinwertes im kindlichen Blut bei der Geburt und zum Zeitpunkt, an dem die Austauschtransfusion erfolgte. Soeken (122) fand bei allen ihren untersuchten Patienten "eine Herabsetzung der Intelligenzentwicklung", während Creak bei Intelligenzuntersuchungen an "ausgetauschten" Kindern im Vergleich zu normalen Geschwistern keine Unterschiede fand, (zit. nach Kluge (56)). Rauch bezeichnet die ausgetauschten Kinder stets als psychisch unausgeglichen, doch keinesfalls als imbezill. Ritter (96) und Kintzel (51) beobachteten typische Veränderungen der Zahnstruktur des Milchgebisses im Sinne von Schmelzhypoplasien und charakteristische grüngelbe Verfärbung der Schneidezähne.

Fassen wir nocheinmal zusammen : am auffälligsten waren bei Nachuntersuchungen die neurologischen Erscheinungen wie Athetosen, Spastizität, Ataxien, Stottern und unwillkürliches Grimassieren. (Ich verweise dabei auf die Arbeit von O.Schätz, der diese Nachprüfungen am Frankfurter Untersuchungsgut durchführte). Andere Autoren beobachteten Aphasien, Schwerhörigkeit bis zur Taubheit, Strabismus convergens und eingeschränkte Sehkraft (7,50). Häufig werden Störungen der Sprachmotorik und "mehr oder weniger stark ausgeprägter Schwachsinn" als Folge der Encephalopathia postictoria infantum angegeben (40).

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

a. Untersuchte Kinder

Von den in der Universitäts - Frauenklinik Frankfurt / Main an Erythroblastosis foetalis erkrankten und mit Austauschtransfusionen behandelten Kindern wurden 89 Kinder nachuntersucht.

Dabei handelte es sich in 77 Fällen um Rh - Inkompatibilitäten.

Es wurden 31 Mädchen und 44 Jungen nachuntersucht. Die Untersuchungsergebnisse von zwei Kindern waren nicht verwertbar.

Von den wegen einer Unverträglichkeit im ABO - System mit Austauschtransfusionen behandelten Kindern wurden 12 nachuntersucht, 7 Mädchen und 5 Jungen.

Zur Orientierung über die Altersverteilung dienen Abb. 1 und 2 .

b. Untersuchungsmethode

Allgemeine Vorbemerkungen

W. Stern definiert den Begriff der Intelligenz als "die Fähigkeit, sich unter zweckmäßiger Verfügung über Denkmittel auf neue Forderungen einzustellen." (14) Dabei unterscheidet er mehrere Intelligenztypen, vorallem die praktische und die theoretische Intelligenz. Etwas allgemeingültiger ist wohl die Auffassung Montalta's, nach der "Intelligenz die Fähigkeit ist, neue Situationen (auch Denksituationen !) ihrem Wesen gemäß zu meistern." Als hauptsächlichste Merkmale für die Intelligenz werden Angesehen : die Fähigkeit zur Erfassung begrifflicher Zusammenhänge, zum Schaffen von Beziehungen zwischen den Dingen und zur Lösung neuer, unbekannter Probleme, die Einsicht in Sachverhalte und das Lernen durch Erfahrung. Wichtige Voraussetzungen der Intelligenz sind Aufmerksamkeit, Auffassungsfähigkeit und Gedächtnis, einschließlich Merk- und Erinnerungsvermögen. (61)

Außerdem unterscheidet W. Stern mehrere Stufen der Intelligenzentwicklung.

Den Leistungen der Frühintelligenz, welche von starken Augenblicksreizen, die meist der Befriedigung momentaner körperlicher Bedürfnisse dienen wie z. B. Hunger und Durst, abhängig sind und Ausdruck einer ausschließlich praktischen Intelligenz sind, stellt er die sog. Auftragsintelligenz gegenüber. Diesem Stadium, in welchem Intelligenzleistungen durch Aufträge angeregt werden können, folgt nach und nach die geistige Verarbeitung der äußeren Umwelt, indem zunächst Gegenstände, dann aber auch Handlungen und Beziehungen begriffen werden. Dabei ist die Sprache, wie Brock (14) meint, "Ausfluß und Ausdruck des Denkens, gleichzeitig aber auch ein wesentlicher Faktor für dessen Entwicklung."

Durch bestimmte Prüfungsverfahren, sog. Intelligenzteste, kann man den Intelligenzstand einer Versuchsperson beurteilen und, zahlenmäßig ausgedrückt, mit dem gleichaltriger und aus gleichem Kulturkreis und Milieu stammender Personen vergleichen. Am häufigsten verwandt werden diese Tests zur Beantwortung der Fragen nach der Reife eines Kindes, der Schulfähigkeit, im Rahmen der Berufseignung etc. Dabei ist aber zu beachten, daß niemals mit Intelligenzprüfungen ein vollständiges Bild über die Persönlichkeit gewonnen werden kann, sondern nur eine Aussage über einen, wenn auch wichtigen Ausschnitt aus den geistigen Fähigkeiten gegeben werden kann.

Der am häufigsten angewandte Intelligenztest ist der nach Binet - Simon. Die zusammengestellten Testaufgaben lassen besonders ein Urteil zu über die "Wahrnehmung (Sehen-, Hören- und Sprechenkönnen sind notwendige Voraussetzungen), Merkfähigkeit, Gedächtnis, Auffassungs- und Kombinationsvermögen, Fähigkeit zum Vergleichen, Urteilen, Schlüsse ziehen und zu Kritik und praktischen Überlegungen." (nach 14)

Durch die Acceleration mußte dieser Test mehrfach überarbeitet werden. Zur Prüfung, ob und wieviele Kinder, die mit Austauschtransfusionen behandelt wurden, geistig geschädigt, d.h. ob ihre Leistungen und Reaktionen hinter denen gleichaltriger, nicht behandelter Kinder zurückgeblieben sind, wurde der Intelligenztest nach Binet - Simon - Kramer durchgeführt.

Es handelt sich dabei um ein Verfahren zur Beurteilung der Intelligenz von Kindern und Jugendlichen ab 3 bis 15 Jahre, bei dem eine Anzahl alters-typischer Aufgaben zu ausgewählt wurde, daß sie von 75 % der Kinder der betreffenden Altersstufe gerade noch gelöst werden konnte. Dieser Normalleistung werden "Intelligenzrückstand", wenn die Lösung der zugeordneten Aufgaben nicht gelingt, und "Intelligenzvorsprung" bei der Lösung schwierigerer Probleme gegenübergestellt.

Der Test umfaßt im wesentlichen folgende Kombination von Aufgaben :

- a. Sätze und Zahlenreihen nachsprechen
- b. Grundfarben benennen
- c. Geschichten nacherzählen
- d. aesthetische Vergleiche
- e. aus einer gegebenen Anzahl von Worten Sätze bilden
- f. Figuren nachlegen, zuordnen und wiedererkennen
- g. Mengen- und andere Begriffe; Oberbegriffe
- h. Farben, Tätigkeiten zuordnen, Bilder zusammensetzen
- i. Lücken in Bildern erkennen
- k. Sinnwidrigkeiten in Bildern und Texten finden
- l. Konzentrationsaufgaben
- m. Analogien finden, Intelligenzfragen beantworten
- n. Geschichten konstruieren aus Bildern oder Stichworten
- o. Zahlenreihen fortsetzen

x)

Errechnung des Intelligenzquotienten :

Zuerst wurde für jedes Kind das Lebensalter (LA) unter Berücksichtigung der Monate ermittelt. Man stellte dann die Altersstufe fest, in der sämtliche Aufgaben gelöst wurden. Ausgehend von diesem Grundalter und der noch gelösten Teilwerte höherer Altersstufen ergibt sich durch Addition der Werte das Intelligenzalter (IA). Der Intelligenzquotient (IQ) errechnet sich dann nach der von William Stern 1912 angegebenen Formel :

$$IQ = \frac{IA}{LA} \qquad \text{Intelligenzquotient} = \frac{\text{Intelligenzalter}}{\text{Lebensalter}}$$

Dazu ist zu bemerken, daß

1. dieser Test, wie alle anderen ähnlicher Fragestellung auch, nur etwas über den momentanen Kenntnisstand der Versuchsperson (VP), aber nichts über das geistige Leben oder die geistige Entwicklung aussagt. Nur eine bestimmte Auswahl von Begabungen werden erfaßt; aus diesem Grund ist es möglich, daß - um ein Beispiel von Destunis anzuführen - bei Verfahren, bei denen es auf sprachliche Ausdrucksfähigkeit ankommt, z.B. die sprachungewandten Kinder unintelligenter erscheinen.
2. die geistige Leistungsfähigkeit eines Menschen von Disposition, Stimmung, Konzentration, vom Verhalten des Prüfers und bei Kindern auch besonders vom körperlichen Wohlbefinden (gerade überstandene Infektionskrankheit, Grippe, Schnupfen) abhängt; z.B. beeinträchtigte die ungewohnte, fremde Klinikumgebung, in die die Kinder gebracht wurden, anfangs fast immer die Mitarbeit und Gelöstheit der Kinder. Auch erwies es sich als günstiger, wenn der Versuchsleiter (VL) während der Testuntersuchung keinen weißen Kittel trug.

Die Einstufung der verschiedenen Intelligenzgrade wurde nach der von Kramer (61) angegebenen Methode vorgenommen :

Intelligenzquotient	Werturteil
über 130	hochbegabt
111 - 130	überdurchschnittlich begabt
90 - 110	durchschnittlich begabt
80 - 89	unterdurchschnittlich begabt
60 - 79	debil
40 - 59	imbezill
unter 40	idiotisch

Siehe auch beigelegte Übersichtstabelle (Abb. 3).

Debilität ist der geringste Grad des Schwachsinn. Deбил sind nicht in der Lage, sich eine durchschnittliche Volksschulbildung anzueignen oder einen Beruf zu erkennen.

Imbezillität, der mittlere Grad des Schwachsinn, ist Unfähigkeit, sich selbst zu ernähren oder überhaupt sich im praktischen Leben zurecht zu finden. Von Idiotie spricht man bei völliger Bildungsunfähigkeit und Hilflosigkeit, meist ist auch das Sprachvermögen ausgeblieben.

Abb. 1. Altersverteilung der untersuchten Rh-Kinder

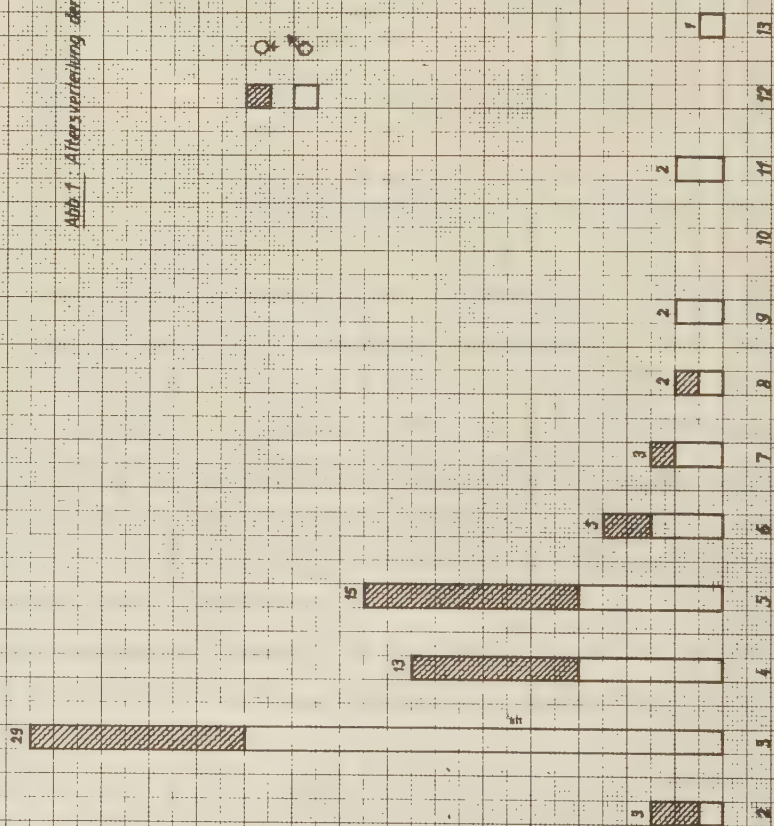
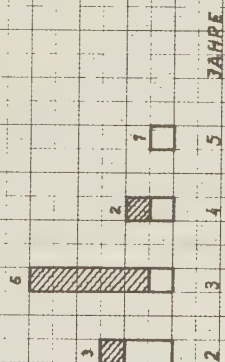


Abb. 2. Altersverteilung der untersuchten ABQ-Kinder

♀
♂



JAHRE



4. ERGEBNISSE

a. Die Verteilung des Intelligenzquotienten

Die Intelligenzprüfung nach Binet - Simon - Kramer wurde in 75 Fällen mit Kindern durchgeführt, die wegen einer Rh - Inkompatibilität mit Austauschtransfusionen behandelt worden waren, und in 12 Fällen mit Kindern, die wegen Dissonanz der elterlichen Blutgruppen im ABO - System einer Exsanguinationstherapie unterzogen worden waren. Wie Abb. 1 (Altersverteilung) zeigt, waren von den 75 "Rhesus - Kindern" 4/5 (60 von 75) noch nicht im schulpflichtigen Alter, und unter den "ABO - Kindern" befand sich überhaupt kein Schulkind (Abb. 2).

Ehe mit dem Test begonnen wurde, wurden die Eltern über die Entwicklung des Kindes befragt, über die Zahnentwicklung, den Zeitpunkt des Laufens- und Sprechenlernens, des Sauberwerdens, über Erziehungsschwierigkeiten, Kontakt zur Umwelt (Eltern, Geschwister, Altersgenossen), bisher durchgemachte Krankheiten und Impfungen etc. Fast alle Eltern wiesen auf übergroße Lebhaftigkeit der Kinder hin, besonders dann, wenn zum Vergleich gesunde Geschwister vorhanden waren. In zwei Fällen wurde darüber geklagt, daß die Kinder kaum schliefen.

Von 75 Kindern erreichten 35 Kinder den altersgemäßen Intelligenzwert, das sind also fast 47 %. 27 weitere Kinder brachten es sogar zu überdurchschnittlichen Leistungen, also 36 %. Zusammen zeigten 83 % der Kinder eine völlig normale Intelligenz. Von mehreren Eltern wurde mitgeteilt, daß ihre Kinder in der Schule sehr gut mitkämen, und einige Mütter betonten den Unterschied wie leicht diese Kinder im Verhältnis zu den gesunden Geschwistern lernten und auffaßten. Einige Schulzeugnisse, in die ich einsehen konnte, entsprachen diesen Angaben.

13 Kinder wiesen einen Intelligenzquotienten unter der Norm auf (17,3 %). Davon müssen zwei Kinder als imbezill und ein Kind als debil bezeichnet werden. Nun ist aber, wie Ballowitz (7) meint, "auch bei der Untersuchung von 100 unausgesuchten Schulanfängern mit 1 - 2 Schwachsinnigen zu rechnen." Abb. 3

Abb. 3: Verteilung des Intelligenzquotienten bei den nachuntersuchten Bt-Kindern

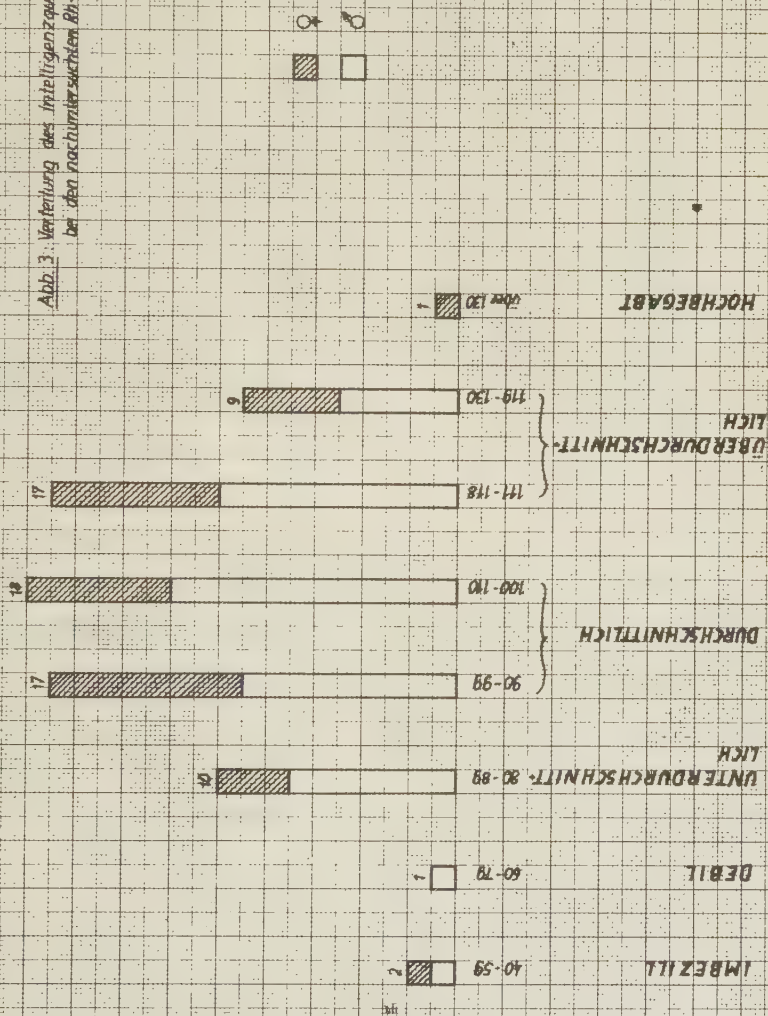
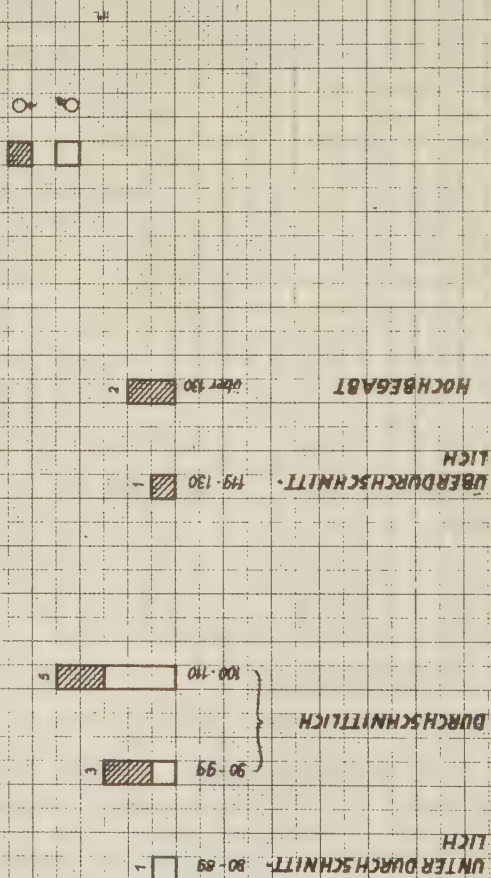


Abb. 1 - Verteilung des Intelligenzquotienten bei den
Hochbegabten, 180 - Kindern



Für ein Kind konnte überhaupt kein Intelligenzquotient festgestellt werden, denn das Kind war im Alter von 3 1/2 Jahren schwerstgeschädigt, apathisch, taub und stumm, anteilnahmslos an jeder Umgebung; nur die Mutter konnte sich notdürftig mit ihm in einer Art Zeichensprache verständigen. Dieses Kind U.H., q, wurde am 27.12.59 in einem auswärtigen Krankenhaus geboren. Die Geburt verlief normal. Vier ältere Geschwister sind gesund. Die fünf Schwangerschaften und Geburten der Mutter waren komplikationslos und zeigten keine Besonderheiten. Die Mutter hatte nie eine Bluttransfusion bekommen. Der Säugling wog 3400 g und war 54 cm lang. Am 31.12.59, also vier Tage nach der Geburt, wurde er hochgradig ikterisch in die Frankfurter Universitäts - Frauenklinik eingewiesen. Folgende Laborbefunde wurden erhoben: Mutter AB rh - negativ, Kind B Rh - positiv, agglutinierende Antikörper waren noch in einer Verdünnung von 1:64 nachweisbar, der direkte Coombs test war schwach positiv, auf 100 Leucocyten wurden 7 Erythroblasten gezählt, der Bilirubinspiegel betrug 38 mg% im kindlichen Blut, das Haemoglobin 105 %. Es wurden zwei Austauschtransfusionen vorgenommen und insgesamt 970 ml Blut entzogen und 995 ml B rh - negatives Blut gegeben. Vier Wochen später wurden, da das Haemoglobin auf 56 % gesunken war, 115 ml Blut nachtransfundiert. Zusätzlich erfolgte die übliche Behandlung mit Decortin, Ferrofolisan, Cholin und Tardocillin. Das Kind wurde nach 5 1/2 Wochen mit einer Gewichtszunahme von 800 g in gutem Allgemeinzustand entlassen. Bei der Nachuntersuchung am 22.5 also im Alter von 3 Jahren und 5 Monaten, berichtet die Mutter, daß dieses Kind im Alter von 6 Monaten die ersten Zähne bekam, mit 2 1/2 Jahren laufen lernte, seit etwa 1 Monat "Mama" und "Papa" ähnliche Laute zustande bringt und noch nicht sauber sei. Außer einer linksseitigen Otitis media und der Operation einer Cyste am rechten Ohr hat es bisher keine Krankheiten durchgemacht. Das Kind macht einen etwas apathischen Eindruck, es spricht überhaupt nicht. Sprachverständnis ist möglich, aber nicht beurteilbar. Auffällig ist das häufige grimassenhafte Verziehen des Gesichtes. Der Intelligenztest konnte in diesem Fall nicht durchgeführt werden.

Für solche Fälle wie auch für alle Altersstufen unter dem vollendeten dritten Lebensjahr ist der Kramer - Test nicht geeignet.

Bei den ABO - Kindern erreichten 8 durchschnittliche, altersgemäße Intelligenzwerte, 3 sogar überdurchschnittliche, und nur eines war als unterdurchschnittlich zu bezeichnen. (Abb. 4)

Einige Kinder wiesen Sprachstörungen leichter Art auf, wie Lispeln, Anstoßen mit der Zunge bei bestimmten Silben , etwas undeutliche Artikulation und verwaschene Sprache ohne jegliche Beeinträchtigung des Sprachverständnisses.

b. Beziehungen zwischen Intelligenzquotient und der Hyperbilirubinaemie.

An der Frankfurter Frauenklinik wurde die Indikation zur Austauschtransfusion neben anderen klinischen Symptomen in Abhängigkeit zum Bilirubinspiegel im Blut des Neugeborenen gestellt. Ein Überblick (Abb. 5) zeigt, daß nur 18 von 75 wegen Rh - Dissonanz ausgetauschten Kinder einen für Neugeborene normalen Bilirubinwert unter 4 mg% aufwiesen. Am häufigsten, d.h. in 28 Fällen, war ein Bilirubinspiegel bis 10 mg%. 10 Kinder wiesen eine Hyperbilirubinaemie bis zur von vielen Autoren als kritische Grenze für das Auftreten eines Kernikterus angesehenen Höhe von 20 mg% auf. Nur 8 Kinder überschritten diese Grenze, der Höchstwert war 45 mg%.

Wichtig sind nun die Beziehungen zwischen der Höhe des Bilirubinspiegels und dem mittleren Intelligenzquotienten der einzelnen Gruppen :

Gruppe I umfaßt Kinder mit einem Bilirubinwert bis 4 mg % .

Gruppe II " " " " " " " 10 mg % .

Gruppe III " " " " " " " 20 mg % .

Gruppe IV " " " " " " " 45 mg % .

Die erste Gruppe umfaßt 18 Kinder, für die sich als mittlerer Intelligenzquotient 107,9 ergibt. Das intelligenteste Kind erreichte einen Intelligenzquotienten von 125, die innerhalb dieser Gruppe geringste Leistung wurde mit 90 Punkten bewertet. Es wurde also die ganze Spanne der durchschnittlichen und ein Teil der überdurchschnittlichen Werte erfaßt.

In der zweiten Gruppe, die sich aus 28 Kindern zusammensetzt, beträgt der mittlere Intelligenzwert 106,8. Der höchste Wert beläuft sich auf 133, der niedrigste auf 84 Punkte. Die Gruppe II setzt sich also aus unterdurchschnittlich, altersgemäß normalbegabten, überdurchschnittlich und hochbegabten Kindern zusammen.

In der dritten Gruppe, die wiederum von 18 Kindern gebildet wird, ist der mittlere Intelligenzquotient auf 101,3 gesunken. Das Maximum beträgt noch 123, das Minimum nur noch 74 Punkte. Zu den unterdurchschnittlichen, durchschnittlichen und überdurchschnittlichen kommen jetzt auch debile Werte.

Abb. 5: Verteilung der ersten Bilirubinwerte post partum bei den nachuntersuchten 411-Kindern

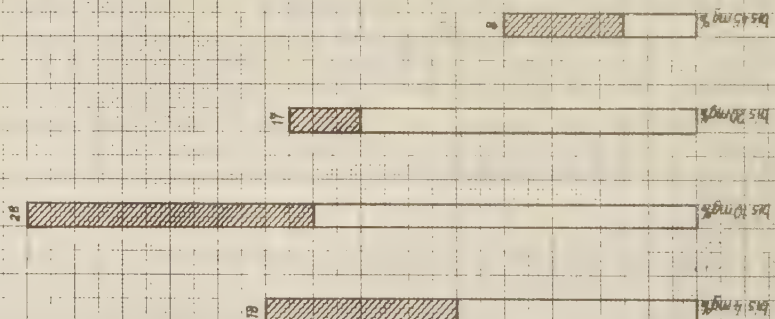
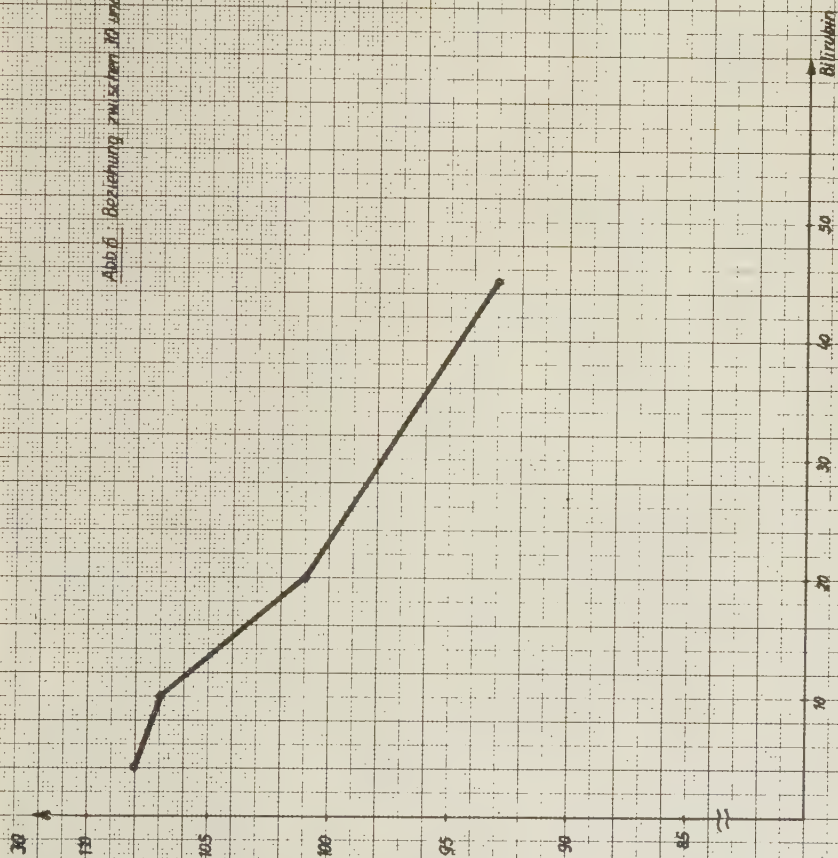


Abb. 6: Beziehung zwischen ΔG und Bilirubinwert



Aufg. 7: Verteilung der ersten Bilirubinwerte post partum bei den
neugeborenen AB0-Kindern



↖ bis 20 mg %

↖ bis 10 mg %

In der vierten Gruppe gibt es bei 8 Kindern nur noch einen mittleren Intelligenzquotienten von 93,2. Die intelligentesten Kinder dieser Gruppe erreichen noch einen Wert von 118 Punkten, der niedrigste Wert beträgt nur noch 41. In dieser Gruppe sind zwei imbezille Kinder.

Einen Überblick über die deutlich fallende Tendenz des Intelligenzquotienten bei steigendem Bilirubinwert vermittelt Abb. 6 .

Bei den "ABO - Kindern" beträgt der höchste Bilirubinwert 16,0 mg %. Eine Übersicht über die zahlenmäßige Verteilung des Bilirubinspiegels gibt Abb. 7 . Um eine Beziehung aufzustellen zwischen Intelligenzquotient und diesem Bilirubinwert ist die Zahl von 12 Fällen zu gering und würde nur eine verzerrte Darstellung zeigen.

Beziehungen zwischen Intelligenzquotient und dem Haemoglobinwert des Neugeborenen.

Von einigen Autoren wird eine postnatale Anaemie verantwortlich gemacht, daß die Kinder gegenüber einer Hyperbilirubinaemie anfälliger seien und bei bestehender Erythroblastose schwerer geschädigt werden.

Abb. 8 gibt einen Überblick über die Verteilung der Haemoglobinwerte. Wenn wir mit Dahr (17) annehmen, daß auch für ein Neugeborenes 100 % Haemoglobin physiologisch ist, so finden wir diese Annahme nahezu durch die Ergebnisse bei diesen 75 nachuntersuchten Kindern bestätigt. Von diesen 75 Kindern finden wir bei zwei Kindern extrem niedrige Werte unter 40 %, bei 14 Kindern eine hochgradige Anaemie mit Haemoglobinwerten unter 60 %. Am häufigsten treten Werte von 60 - 80 % und von 80 - 100 % auf. Nur bei 12 Kindern kommen Werte über 100 % vor.

Wenn wir nun die mittleren Intelligenzquotienten einiger Gruppen miteinander vergleichen, so finden wir bei der Gruppe, die Kinder mit frühkindlichen Haemoglobinwerten über 100 % umfaßt, und jener, die Werte von 80 - 100 % erreicht, bei mittleren Intelligenzquotienten von 102,2 und 102,4 Punkten kaum einen Unterschied. Maximale Werte sind 130 und minimale 84 Punkte.

Abb. 3. Verteilung der Hämmoglobinwerte bei den
Forschungsgruppen Rh-Kinder

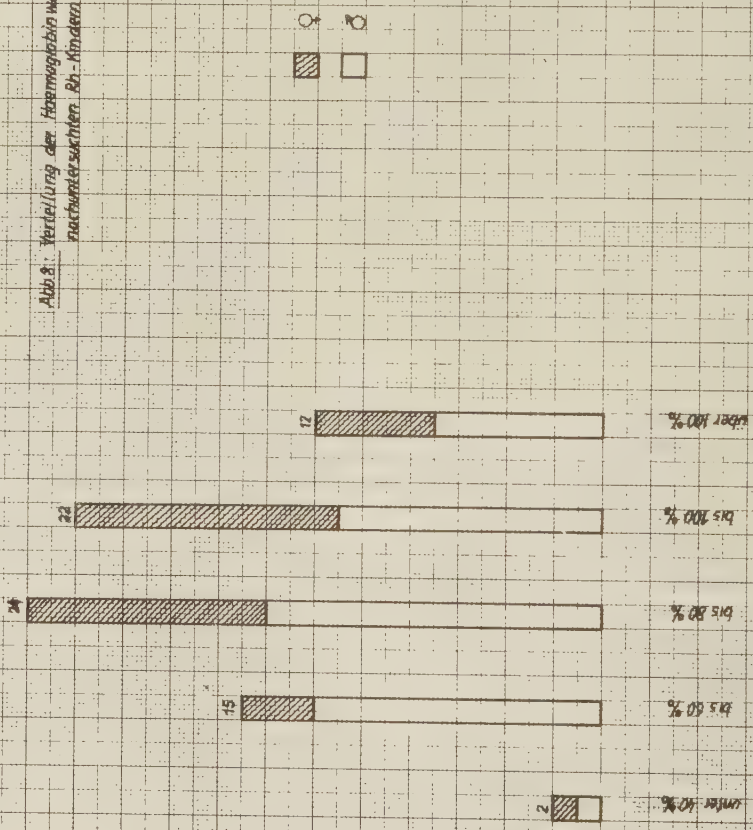


Abb. 9. Beziehung zwischen β_0 und Hämoglobinwert

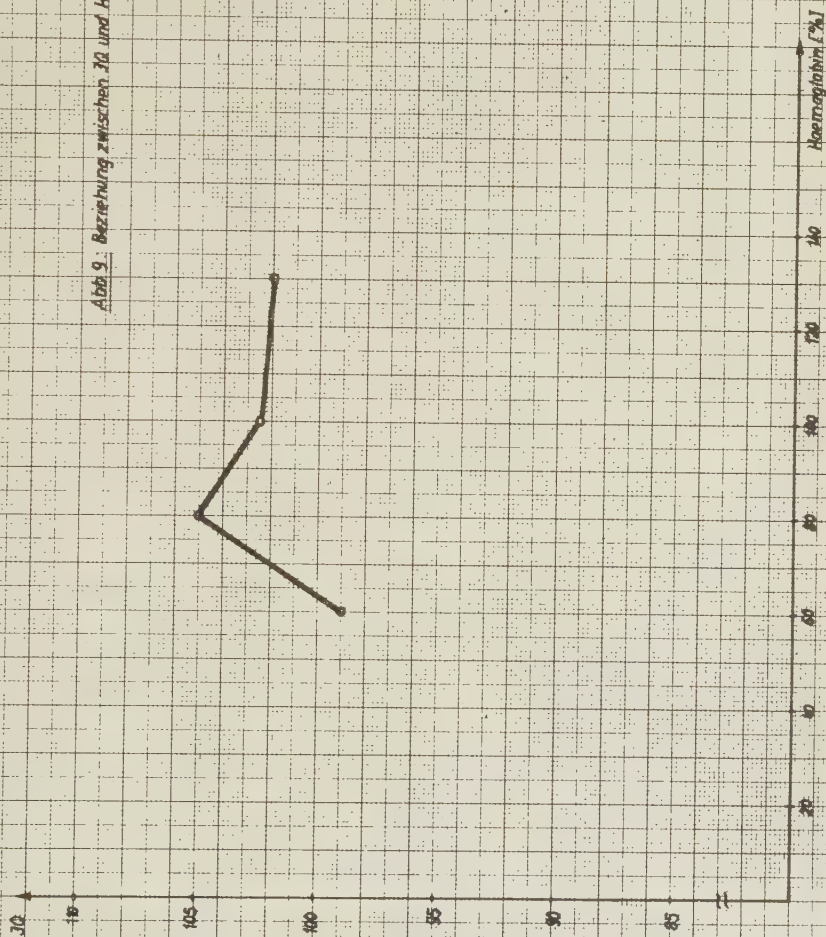
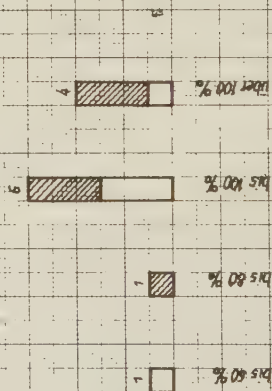


Abb. VI: Verteilung der Reaktionswerte bei den nachuntersuchten ABQ-Kindern



In der Gruppe, die Werte von 60 - 80% umfaßt, findet sich ein mittlerer Intelligenzquotient von 105,0 bei 27 Kindern mit dem höchsten Wert von 133 und dem niedrigsten von 59 Punkten. Eine Spanne also vom hochbegabten bis zum imbezillen Kind.

Die letzte Gruppe umfaßt die extrem niedrigen Werte von 30 - 60 %. Wir finden bei diesen 18 Kindern einen mittleren Intelligenzquotienten von 99,7 Punkten. Das intelligenteste Kind erhält 124, das unbegabteste 41 Punkte. Ebenfalls eine sehr große Spannweite, deren größere Punktzahl aber bei Werten unter 100 liegt. (Abb. 10)

Die Streuung der Haemoglobinwerte ist bei den ABO - Kindern, wie Abb. 9 zeigt, nicht ganz so groß. Dennoch möchte ich auch hier annehmen, daß die Zahl nicht groß genug ist, um zwischen dem Intelligenzquotienten und dem Haemoglobinwert eine exakte Beziehung herzustellen.

Beziehungen zwischen Intelligenzquotienten und dem Zeitpunkt der Austauschtransfusion.

Schon von vielen Nachuntersuchern wird angegeben, daß frühe Austauschtransfusionen eine bessere Prognose als späte haben. Dabei ist neben der länger dauernden Einwirkung der Antigen - Antikörper - Reaktion auf die kindlichen Erythrocyten auch daran zu denken, daß das Bilirubin weiter ansteigt.

In der Frankfurter Frauenklinik wurden am häufigsten Kinder in den ersten beiden Lebensstunden mit Austauschtransfusionen behandelt. Innerhalb der ersten beiden Stunden wurde der Eingriff an 21 Kindern vorgenommen, bei 19 bis zur fünften, bei 10 bis zur zwölften Lebensstunde. In 13 Fällen verging ein Tag, in 8 vergingen sogar zwei Tage nach der Geburt. In 4 Fällen wurde die Erythroblastose erst nach einer Zeitspanne bis zu 5 Tagen diagnostiziert. Dabei handelte es sich um Kinder, die von auswärts eingewiesen wurden.

Die am frühesten mit Austauschtransfusionen behandelte Gruppe von 21 Kindern erreicht einen mittleren Intelligenzquotienten von 107,0 Punkten.

In der zweiten Gruppe wurden 19 Kinder dieser Therapie innerhalb der ersten 5 Stunden zugeführt. Der mittlere Intelligenzquotient beträgt 100,1 Punkte.

Abb. 11 Verteilung der Zeit der ersten Ausschussinspektion
post partum bei den neugeborenen 40-Kindern

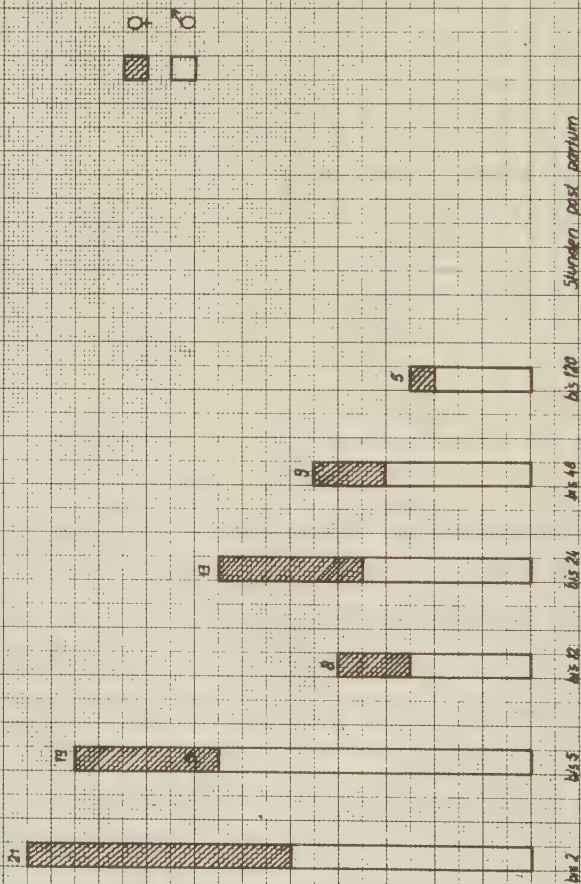


Abb. 12. Beziehung zwischen IQ und der Zeit der ersten Austauschtransaktion

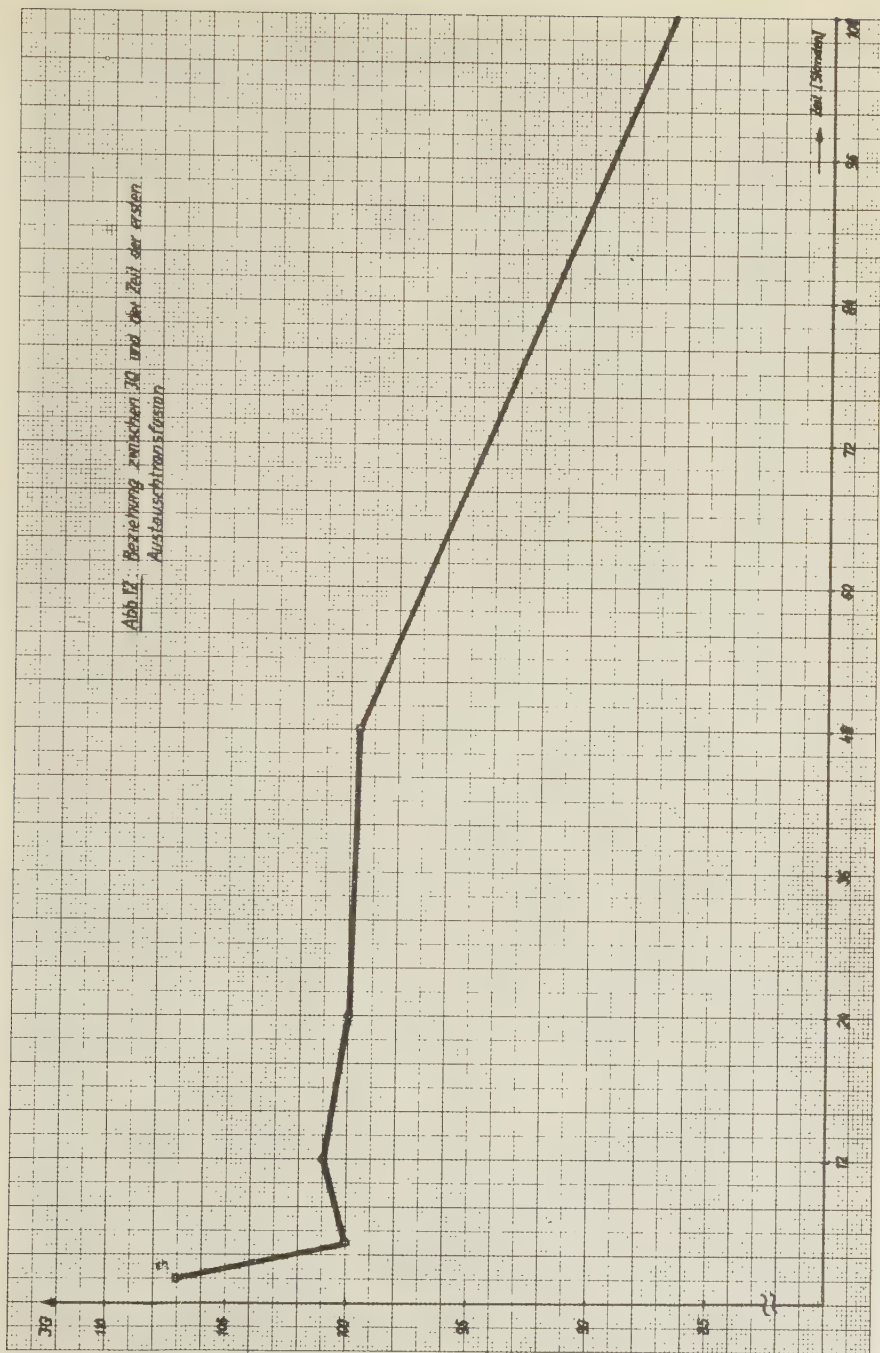
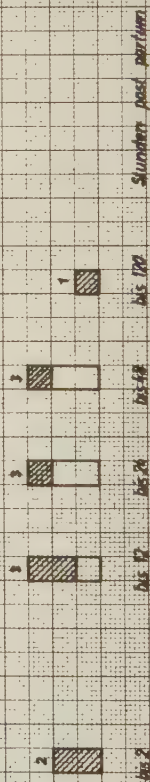


Abb. 13: Verteilung der Zeit der ersten Austauschtransfusion
post partum bei den nachuntersuchten 180 Kindern



In demselben Größenbereich liegen auch die mittleren Werte von 9 innerhalb der ersten 12 Stunden und von 13 in der Zeit bis zu 24 Stunden post partum "ausgetauschten" Kindern mit 101,1 und 100,1 Punkten.

Innerhalb des zweiten Lebenstages behandelte Kinder, ebenfalls 9, zeigen eine Punktzahl von 99,7 und 4 noch später - bis einschließlich des 5. Tages - einer geeigneten Therapie zugeführten Kinder nur einen mittleren Intelligenzquotienten von 84,0, also einen unterdurchschnittlichen Wert. (Abb. 12)

Die Schwankungsbreite der Einzelwerte reicht in der ersten Gruppe (2 Std) von 133 bis 84 ,
in der zweiten Gruppe (5 Std) von 124 bis 90 ,
in der dritten Gruppe (12 Std) von 119 bis 80 ,
in der vierten Gruppe (24 Std) von 120 bis 85 ,
in der fünften Gruppe (48 Std) von 123 bis 41 ,
in der sechsten Gruppe (120 Std) von 95 bis 59 .

Bei den ABO - Kindern wurde ein Morbus haemolyticus neonatorum nur in zwei Fällen innerhalb der ersten beiden Stunden erkannt, in je drei Fällen innerhalb der ersten 12, 24 und 48 Stunden post partum. Nur in einem Fall dauerte es 72 Stunden, bis das Kind eingewiesen wurde. (Abb. 13)
Da sich aus der verhältnismäßig kleinen Anzahl von nachuntersuchten Kindern dieser Gruppe nur sehr ungenau eine Beziehung zu den sich außerdem sämtlich innerhalb der Norm befindlichen Intelligenzquotienten ableiten läßt, wurde auf eine Darstellung verzichtet.

Beziehungen zwischen Intelligenzquotient und der Höhe des Antikörpertiters im mütterlichen Blut.

Wenn auf Grund der klinischen Symptome (Ikterus u.a.) oder gar einer bekannten Rh - Dissonanz der Eltern mit einer entsprechenden Geburtenanamnese der Mutter der Verdacht auf eine Erythroblastose besteht, wird neben dem direkten Coombstest und der Haemoglobin- und Bilirubinbestimmung

Abb. 14. Verteilung der Häufigkeit des mütterlichen Antikörper titers bei den Nechuntersuchten Rh-Kindern

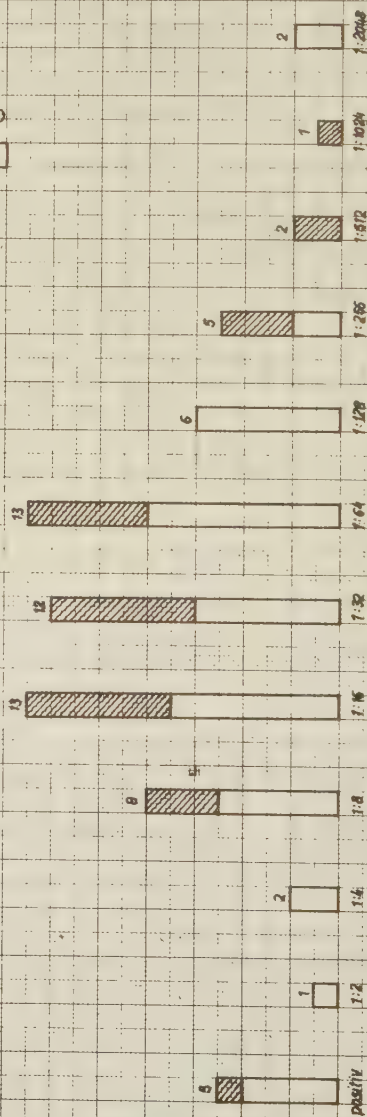
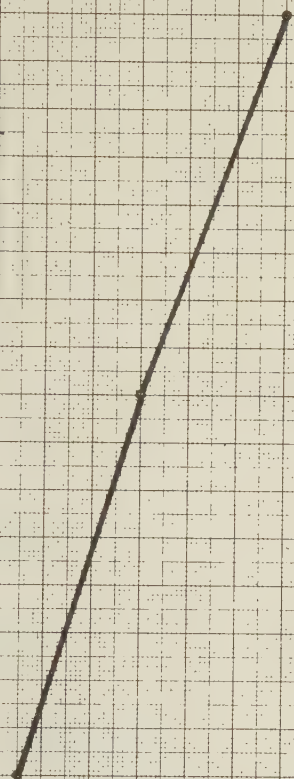


Abb. 15. Beziehung zwischen K_0 und der Höhe des
mittleren Asthmaparoxysms



Höhe des mittleren
Asthmaparoxysms

1.704

1.604

1.52

1.48

1.44

1.4

1.32

1.24

1.16

1.08

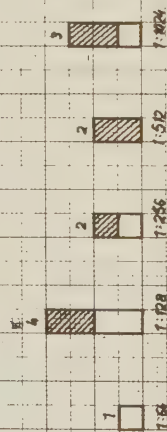
1.0

0.92

0.84

0.76

Abb. 16: Verteilung der Höhe des mittleren Antikörpertiters bei den nachuntersuchten ABO-Kindern.



im kindlichen Blut auch eine Messung der Höhe des maternen Antikörpertiters an der Frankfurter Klinik durchgeführt. Dabei waren Antikörper bis zu einer Verdünnung von 1:8 (Gruppe I) ,

" " " " " " 1:128 (Gruppe II) ,

" " " " " " 1:2048 (Gruppe III) nachweisbar. (Abb. 14)

Die erste Gruppe von 16 Kindern zeigt einen mittleren Intelligenzquotienten von 106,8 mit der höchsten Punktzahl von 123 und der niedrigsten von 84 , also unter- bis überdurchschnittliche Werte.

Gruppe II mit 44 Kindern erreicht einen mittleren Intelligenzquotienten von 102,4 Punkten und einer Schwankungsbreite der Einzelwerte von 133 bis 59 , von hoher Begabung bis zur Imbezillität.

Der mittlere Intelligenzquotient von den 10 Kindern der Gruppe III wird mit 95,8 angegeben. Das begabteste Kind erreichte 120 , das unbegabteste 41 Punkte, also werden überdurchschnittlich intelligente und imbezille Kinder erfaßt. (Abb. 16)

In 5 Fällen war die Höhe des Antikörpertiters nicht festzustellen.

Bei ABO - Inkompatibilitäten sind mütterliche Haemolysine in Verdünnungen von 1:64 bis 1:1024 nachweisbar, mit einer Häufung der Befunde bei 1:128 und 1:1024. (Abb. 15)

Eine Beziehung zu den Intelligenzquotienten läßt sich nicht aufstellen.

c. Kasuistische Übersicht

Für die anschauliche Beurteilung der Beziehungen zwischen dem Intelligenzquotienten und dem Schweregrad der Erkrankung ist eine Zusammenstellung der Krankengeschichten derjenigen Kinder recht aufschlußreich, die einen Intelligenzquotienten unter dem Durchschnitt aufweisen.

1. Das Kind R.D., o , wurde am 21.2.58 in der Universitäts - Frauenklinik in Frankfurt geboren. Die Geburt verlief wie die Schwangerschaft normal und ohne Komplikationen. 1951 hatte die Mutter bei einem Abort mens III Bluttransfusionen bekommen. Ein 1952 geborenes Kind starb 2 Tage nach der Geburt an schwerer Gelbsucht. Ein 1956 geborenes Mädchen wurde erfolgreich mit Austauschtransfusionen in der hiesigen Klinik behandelt und auch nachuntersucht. Es erreichte einen Intelligenzquotienten von 102 Punkten. Der Säugling R.D. wog bei der Geburt 3600 g und war 52 cm lang. Folgende Laborwerte wurden erhoben : Mutter A₁ rh - negativ, Vater O Rh - positiv, Kind O Rh - positiv, conglutinierende Antikörper waren noch in starken Verdünnungen nachweisbar, der direkte Coombstest war positiv, auf 100 Leucocyten wurden 46 Erythroblasten gezählt, der Bilirubinspiegel betrug 6,4 mg% im kindlichen Blut, das Haemoglobin 116 %. Bei der Austauschtransfusion wurden 340 ml Blut entnommen und 350 ml O rh - negatives Blut gegeben. Da das Haemoglobin auf 57 % absank wurde vier Wochen später noch eine Nachtransfusion vorgenommen. Das Kind wurde nach 6 Wochen in gutem Allgemeinzustand und mit einer Gewichtszunahme von 470 g entlassen. Bei der Nachuntersuchung am 11.12.63 im Alter von 5 3/4 Jahren wiegt der Junge 21,5 kg und ist 117,0 cm groß. Die Mutter berichtet, daß er im Alter von etwa 6 Monaten den ersten Zahn bekommen habe, etwa mit 12 Monaten laufen und sprechen lernte und im Alter von 2 Jahren sauber war. Am Infektionskrankheiten hat er Masern und Keuchhusten durchgemacht

und im Alter von 9 Monaten eine Furunkulose. Außerdem sei er im Gegensatz zu der 2 Jahre älteren Schwester furchtbar wild und unbändig. Bei der Nachuntersuchung ist der Junge anfangs etwas scheu und unkonzentriert. Als Intelligenzquotient ergeben sich 84 Punkte.

2. Das Kind C.B., wurde am 18.9.57 zu Hause geboren. Es handelte sich dabei um eine Spontangeburt 4 Wochen vor dem errechneten Termin. Geburt und Schwangerschaft verliefen ebenso wie die beiden früheren (1946,1955) beschwerdefrei und ohne Komplikationen. 1952 hatte die Mutter eine schwere Hepatitis durchgemacht. Bluttransfusionen hatte sie nie bekommen. Der Säugling wog 2420 g und wurde im Alter von 40 Stunden eingewiesen. Der Allgemeinzustand war denkbar schlecht. Es bestand ein starker Ikterus, eine massive Cyanose mit forcierter Atmung. Als Laborbefunde fanden sich : Mutter O rh - negativ, Vater O Rh - positiv, Kind O Rh - positiv. Die Antikörper im mütterlichen Blut waren bis zur Verdünnung von 1:256 positiv. Der direkte Coombstest fiel stark positiv aus. 152 Erythroblasten wurden auf 100 Granulocyten nachgewiesen. Der erste Bilirubinwert post partum war 40 mg%, der Haemoglobinwert 47 %. Bei der sofortigen Austauschtransfusion wurden 360 ml Blut entzogen und 425 ml O rh - negatives Blut gegeben. Während des 12 - wöchigen Klinikaufenthaltes wurden sieben Nachtransfusionen mit insgesamt 400 ml Blut vorgenommen. Bei der Nachuntersuchung am 1.7.63 , also im Alter von 5 Jahren und 10 Monaten, berichtet die Mutter, daß das Kind im Alter von 7 Monaten den ersten Zahn bekam, mit 15 Monaten laufen lernte, außer den Worten "Mama", "Papa", "Oma" und "Auto" noch nicht spreche und auch noch nicht ganz sauber sei. Außer Masern hat das Kind keine Infektionskrankheit durchgemacht. Bekannt ist eine starke Allergie gegen Erdbeeren, Pfirsiche, Orangen und Zitronen. Geimpft wurde es gegen Pocken, Diphtherie, Keuchhusten, Tetanus und Poliomyelitis. Häufig sei ein grimassenartiges Stirnrunzeln und Naseverziehen. Das Mädchen zeigt einen guten Allgemeinzustand, wiegt 19 kg bei einer Größe von 114,5 cm. Der Kramertest konnte nur bis zum vierten Lebensjahr durchgeführt werden. Auffällig war der starke Intensionstremor beim Ein-

fädeln der Perlen. Es ergibt sich ein Intelligenzquotient von 41 Punkten.

3. Das Kind M.U., o , wurde am 9.4.60 in einem Frankfurter Krankenhaus geboren. Es wog 3650 g. Die Schwangerschaft verlief beschwerdefrei, und auch bei der Geburt traten keine Komplikationen auf. Die Mutter hatte 1938 einen Abort, 1958 wurde sie von einem 4500 g schweren, gesunden Jungen entbunden. Der Sohn zeigt auch heute keinerlei Auffälligkeiten. 1958 hatte die Mutter 2 Bluttransfusionen von je 500 ml erhalten. Das Kind M.U. wurde am 2. Tag mit zunehmendem Ikterus in die Frankfurter Universitäts - Frauenklinik eingeliefert. Die Laborbefunde ergaben : Mutter / rh - negativ, Vater O Rh - positiv, Kind O Rh - positiv. Conglutinierende Antikörper waren bis zu einer Verdünnung von 1:16 nachweisbar. Der direkte Coombstest fiel stark positiv aus. 8 Erythroblasten wurden auf 100 Leucocyten gezählt. Der Bilirubinspiegel im kindlichen Blut erreichte eine Höhe von 12,5 mg %, der Haemoglobinwert betrug 70 %. Bei der Behandlung mit Austauschtransfusion wurden 810 ml Blut entnommen und 820 ml gegeben. Weiterhin wurde mit Decortin, Cholin, Ferrofolsan und Tardocillin behandelt. Nachtransfundierte wurden 80 ml Blut. Nach 6 Wochen wurde das Kind mit einem Gewicht von 4200 g in gutem Allgemeinzustand entlassen. Bei der Nachuntersuchung am 2.10.63 im Alter von 3 1/2 Jahren wog der Junge 18 kg und war 105,0 cm groß. Die Mutter berichtet, daß er im Alter von 9 Monaten den ersten Zahn bekommen, mit 11 Monaten zu laufen angefangen und mit 15 Monaten zu sprechen begonnen hat. Ganz sauber ist er heute noch nicht. Kinderkrankheiten hat er noch keine durchgemacht. Bei der Untersuchung mit dem Kramer - Test erreicht der Junge einen Intelligenzquotienten von 74 Punkten.

4. Das Kind G.E., o , wurde am 10.9.59 in einem auswärtigen Krankenhaus geboren. Das Neugeborene wog 3200 g. Ein älterer Bruder ist gesund, hat aber einen anderen Vater. Am 5. Tag wurde das Kind schwer ikterisch eingeliefert. Ausgetauscht wurden 820 ml Blut, nachdem die Laborbefunde den Verdacht auf eine Erythroblastose gerechtfertigt hatten : Mutter A₁ rh - negativ, Vater O Rh - positiv, Kind O Rh - positiv. Antikörper fanden

sich bis zu einer Verdünnung von 1:64. Der direkte Coombstest war stark positiv. Der Bilirubinspiegel erreichte eine Höhe von 11,0 mg %, der Haemoglobinwert betrug 57%. Das Kind wurde nach 5 Wochen entlassen. Wie die Mutter bei der Nachuntersuchung am 12.8.63 im Alter von 3 Jahren und 11 Monaten berichtet, erfolgte der erste Zahndurchbruch im Alter von 6 Monaten; mit 13 Monaten lernte der Junge laufen, mit 24 Monaten sprechen, sauber war er im Alter von 18 Monaten. Außer Masern und einer Furunkulose im Bereich der Glutealregion hat das Kind keine Krankheiten durchgemacht. Der Junge wog bei der Nachuntersuchung 15,0 kg und war 98 cm groß. Der Intelligenzquotient betrug 80 Punkte.

5. Das Kind B.H., ♀, wurde am 2.6.58 in einem auswärtigen Krankenhaus geboren. Das Geburtsgewicht betrug 3300 g bei einer Länge von 50 cm. Schwangerschaft und Geburt verliefen ohne Komplikationen. Eine Bluttransfusion hatte die Mutter nie bekommen. Das Mädchen ist das 4. Kind, davon sind zwei im Alter von 11 und 6 Monaten gestorben. Nach 20 Stunden wurde es mit einem mittelschweren Ikterus in die Universitäts - Frauenklinik eingeliefert. Die Laborbefunde ergaben : Mutter B rh - negativ, Vater O Rh - positiv, Kind O Rh - positiv und einen Haemoglobinwert von 86 %. Die ausgetauschte Blutmenge betrug 510 ml; die Entlassung erfolgte nach 7 Wochen. Bei der Nachuntersuchung am 3.7.63 im Alter von 3 Jahren und einem Monat berichtet die Mutter, daß das Kind im Alter von 6 Monaten den ersten Zahn bekommen habe, mit 9 Monaten sprechen und mit 14 Monaten laufen gelernt habe. Sauber war sie ab vollendetem zweiten Lebensjahr. Mit 3 Monaten hatte sie einen erheblichen Milchschorf, außerdem noch Masern, Windpocken, Röteln und Keuchhusten. Das Kind ist sehr lebhaft, etwas zerstreut und erreicht beim Test einen Intelligenzquotienten von 85 Punkten.
6. Das Kind M.S., ♀, wurde am 18.6.59 in einem auswärtigen Krankenhaus geboren. Die Anamnese der Mutter ergibt : 1954 Abort mens IV, 1955 Abort mens II, 1956 Geburt eines gesunden ♀ (manuelle Placentalösung nötig), 1957 bei Geburt einer 2. Tochter zu Hause atonische Nachblutung, Einweisung ins Krankenhaus und Transfusionsbehandlung. Das Kind M.S. wird am

2. Tag mit schwerem Ikterus eingeliefert. Die Laborbefunde ergeben : Mutter A₁ rh - negativ, Vater O Rh - positiv, Kind O Rh - positiv. Conglutinierende Antikörper lassen sich noch in einer Verdünnung von 1:1024 nachweisen. Der direkte Coombstest ist stark positiv. 180 Erythroblasten werden auf 100 Leucocyten gezählt. Der Bilirubinspiegel beträgt 24 mg %, der Haemoglobinwert 31 %. Es werden 2 Austauschtransfusionen mit insgesamt 1030 ml Blut durchgeführt. Während des 6 - wöchigen Klinikaufenthaltes werden zweimal insgesamt 160 ml Blut nachtransfundiert. Das Kind bekam nach Aussage der Mutter im 5. Monat den ersten Zahn. Im 12. Monat lernte es sprechen und laufen, ganz sauber ist es noch zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung im Alter von 4 Jahren nicht. Außer häufigen Erkältungen war es nie ernstlich krank. Gegenüber den anderen Geschwistern ist es auffallend trotzig und wild. Bemerkenswert ist auch die stängid heisere Stimme. Der erreichte Intelligenzquotient beträgt 85 Punkte.
7. Das Kind R.S., o , wurde am 11.9.60 in einem auswärtigen Krankenhaus geboren. Ein Bruder ist gesund, eine Schwester wurde ein Jahr früher wegen eines Morbus haemolyticus in der Frankfurter Universitäts - Frauenklinik mit Austauschtransfusionen behandelt und ebenfalls nachuntersucht. Schwangerschaft und Geburt verliefen komplikationslos. Nach 20 Stunden wurde das Kind mit leichtem Ikterus wegen eines Verdachts auf Erythroblastosis foetalis eingewiesen. Der Coombstest war stark positiv, Antikörper bis zur Verdünnung 1:64 nachweisbar, 47 Erythroblasten auf 100 Leucocyten zu zählen, der Haemoglobinwert betrug 125 %, und der Bilirubinspiegel hatte eine Höhe von 10,5 mg % erreicht. Bei der Behandlung mit Austauschtransfusionen wurden insgesamt 1100 ml Blut entnommen und dieselbe Menge zugeführt. Nach 6 Wochen wurde das Kind in gutem Allgemeinzustand mit einem Gewicht von 4400 g entlassen. Bei der Nachuntersuchung berichtet die Mutter, daß das Kind mit 7 Monaten den ersten Zahn bekommen habe, im Alter von 11 1/2 Monaten laufen und mit 13 Monaten sprechen gelernt habe. Sauber sei es mit 12 Monaten gewesen und außer

- Masern und Mumps habe es keine Kinderkrankheiten gehabt. Im Alter von 3 Jahren und einem Monat erreicht der Junge einen Intelligenzquotienten von 86 Punkten.
8. Das Kind G.H., o , wurde am 8.10.59 in einem auswärtigen Krankenhaus geboren. Das Neugeborene war 50 cm lang und wog 2800 g. Die Geburt verlief - 4 Wochen vor dem errechneten Termin - normal und ohne Komplikationen. Die Mutter hatte nie eine Bluttransfusion bekommen. Ein älteres Kind ist gesund. Der Säugling wurde 24 Stunden nach der Geburt mit schwerem Ikterus in die Frankfurter Universitäts - Frauenklinik eingewiesen. Die Laborbefunde ergaben : Mutter A₁ rh - negativ, Vater O Rh - positiv, Kind A₁ Rh - positiv. Die Rh - Antikörper waren noch in einer Verdünnung von 1:512 nachzuweisen. Der direkte Coombstest war stark positiv. Auf 100 Leucocyten wurden 80 Erythroblasten gezählt. Der Bilirubinwert betrug 28 mg %, das Haemoglobin 72 %. Ausgetauscht wurden insgesamt 960 ml Blut. Während des 7 - wöchigen Klinikaufenthaltes wurde dreimal insgesamt 300 ml Blut nachtransfundierte. Bei der Nachuntersuchung am 25.5.63 im Alter von 3 Jahren und 7 Monaten berichtet die Mutter, daß der Zahndurchbruch im achten Monat erfolgte, der Junge im 18. Monat laufen und sprechen lernte und mit 13 Monaten tagsüber, ab 3 1/4 Jahr auch nachts sauber sei. Außer Masern hat er noch keine Infektionskrankheit durchgemacht. Bei der Durchführung des Kramertestes ergab sich ein Intelligenzquotient von 86 Punkten.
9. Das Kind T.N., o , wurde am 4.12.57 in einem Frankfurter Krankenhaus geboren. Das Neugeborene wog 3300 g. Die Schwangerschaft verlief beschwerdefrei und wie die Geburt ohne Komplikationen. Ein 10 Jahre älterer Bruder ist gesund. 3 Jahre vor dieser Geburt bekam die Mutter eine Bluttransfusion, dabei wurde eine Rh - Inkompatibilität der Eltern festgestellt. 26 Stunden nach der Geburt erfolgte die Einweisung des Kindes mit einem starken Ikterus und erheblichen Oedemen. Der Coombs-test war stark positiv. Es fand sich die Konstellation Mutter O rh - negativ, Vater O Rh - positiv, Kind O Rh - positiv. Der Haemoglobinwert

betrug noch 46 %. Es wurde eine Austauschtransfusion mit 420 ml Blut durchgeführt und während des 2 - monatigen Klinikaufenthaltes zweimal insgesamt 100 ml nachtransfundiert. Bei der Nachuntersuchung am 14.8.63 im Alter von 5 Jahren und 8 Monaten berichtet die Mutter, daß das Kind im Alter von 6 Monaten den ersten Zahn bekommen habe, mit knapp 12 Monaten sprechen und laufen lernte und schon mit ungefähr 9 Monaten sauber war. Krankheiten hat es keine durchgemacht. Der Junge wiegt zum Zeitpunkt der Untersuchung 17,5 kg und ist 11 cm groß. Bei der Durchführung des Intelligenztestes fällt auf, daß er alle Aufgaben außerordentlich hastig und unkonzentriert löst. Er erreicht einen Intelligenzquotienten von 88 Punkten.

10. Das Kind R.K., o , wurde am 9.5.60 in einem auswärtigen Krankenhaus geboren. Dabei handelte es sich um eine Entbindung durch Sectio wegen schlechter Herztöne. Das Neugeborene wog 3750 g und war das erste Kind. Nach 30 Stunden erfolgte die Einweisung wegen Verdacht auf Erythroblastose. Bei der Einlieferung war der Säugling auffallend blaß. Die serologischen Befunde ergaben : Mutter O Rh - positiv, Vater A₁ Rh - positiv, Kind A Rh - positiv. Im mütterlichen Serum fanden sich Anti-A Haemolysine bis zu einer Verdünnung von 1:128. Der direkte Coombs test war negativ. 6 Erythroblasten wurden nachgewiesen. Der Bilirubinspiegel betrug 14,4 mg %, der Haemoglobinwert 89 %. Die Austauschtransfusionsbehandlung mit der ausgetauschten Blutmenge von 900 ml (O Rh - positive Erythrocyten in AB - Serum) wurde gut vertragen. Bei der Nachuntersuchung am 9.10.63 im Alter von 3 Jahren und 5 Monaten berichtet die Mutter, daß der Zahndurchbruch mit 9 Monaten erfolgte, der Junge mit 13 Monaten laufen und mit 24 Monaten sprechen lernte und sauber im Alter von 18 Monaten wurde. Das Kind sei außerordentlich lebhaft. Außer einer linksseitigen Otitis media und einer Furunkulose der Glutealregion im Alter von 3 Monaten sei es niemals krank gewesen. Bei der Untersuchung fällt auf, daß der Junge sehr undeutlich spricht. Der Intelligenzquotient erreicht einen Wert von 80 Punkten.

Übersichtstabelle über diejenigen Kinder, die keinen durchschnittlichen Intelligenzquotienten erreichten :

Kinder	Bilirubin	Haemoglobin	Zeit	Antikörper	Intelligenzquotient
1. R.D., o ,	6,4 mg%	116 %	8 Std	stark pos.	84
2. C.B., ♀ ,	40,0 mg%	47 %	36 Std	1:256	41
3. M.U., o ,	12,5 mg%	70 %	30 Std	1:16	74
4. G.E., o ,	11,0 mg%	57 %	120 Std	1:64	80
5. B.H., ♀ ,	?	86 %	20 Std	?	85
6. M.S., ♀ ,	24,0 mg%	31 %	24 Std	1:1024	85
7. R.S., o ,	10,5 mg%	125 %	20 Std	1:64	86
8. G.H., o ,	28,0 mg%	72 %	24 Std	1:2056	86
9. T.N., o ,	?	46 %	26 Std	1?	88
10. R.K., o ,	14,4 mg%	89 %	30 Std	Anti A 1:128	80
11. U.H., ♀ ,	38,0 mg%	195 %	96 Std	1:64	? s.S.
12. A.E., o ,	?	68 %	72 Std	1:16	59
13. A.B., ♀ ,	10,0 mg%	88 %	2 Std	1:32	84
14. U.K., o ,	6,84 mg%	50 %	2 Std	1:64	87
15. A.J., o ,	45,0 mg%	49 %	24 Std	1:256	89

Die Krankengeschichten der Kinder 12 - 15 sind im vorstehenden Kapitel nicht ausführlich beschrieben worden.

Zusammenfassend läßt sich feststellen : mit einer Ausnahme (1) wurden alle Kinder zu Hause oder in auswärtigen Krankenhäusern geboren und mußten erst in die Universitätsklinik zur Erythroblastosebehandlung eingewiesen werden. Dadurch ging häufig kostbare Zeit verloren; die späteste Einweisung erfolgte nach 5 Tagen. Nur in 6 Fällen war die Rh - Inkompatibilität vorher bekannt (1,7,9, 12,13,14). Bei 5 Neugeborenen stieg der Bilirubinspiegel über die kritische Grenzgrenze von 18 - 20 mg%, war aber auch bei allen anderen deutlich erhöht. In drei Fällen ist er leider nicht festzustellen. Der Haemoglobinwert sank bei 9

Kindern unter 80 %. Antikörper konnten stets im materalen Blut nachgewiesen werden, teilweise sogar bis in sehr hohe Verdünnungen. Als Sensibilisierungsursache kommen in 5 Fällen Bluttransfusionen der Mutter vor dieser Schwangerschaft in Frage (1,3,6,9,13). Sensibilisierung durch mehrfache Graviditäten kommt für die Fälle 2,5,8,11 in Betracht, und zwar trat die Manifestation der Rh - Inkompatibilität bei der 3. ,4. ,2. und 5. Schwangerschaft ein. Nur in einem Fall handelt es sich um eine Unverträglichkeit im ABO - System (10); hier trat die Erythroblastose bereits beim ersten Kind auf. In drei Fällen wurden ebenfalls mit - wegen Morbus haemolyticus neonatorum - Austauschtransfusionen behandelte Ältere Geschwister (1,7,13) und einmal eine jüngere Schwester (14) nachuntersucht, deren Intelligenzquotienten aber im durchschnittlichen Bereich liegen, so daß sie hier nicht erwähnt wurden.

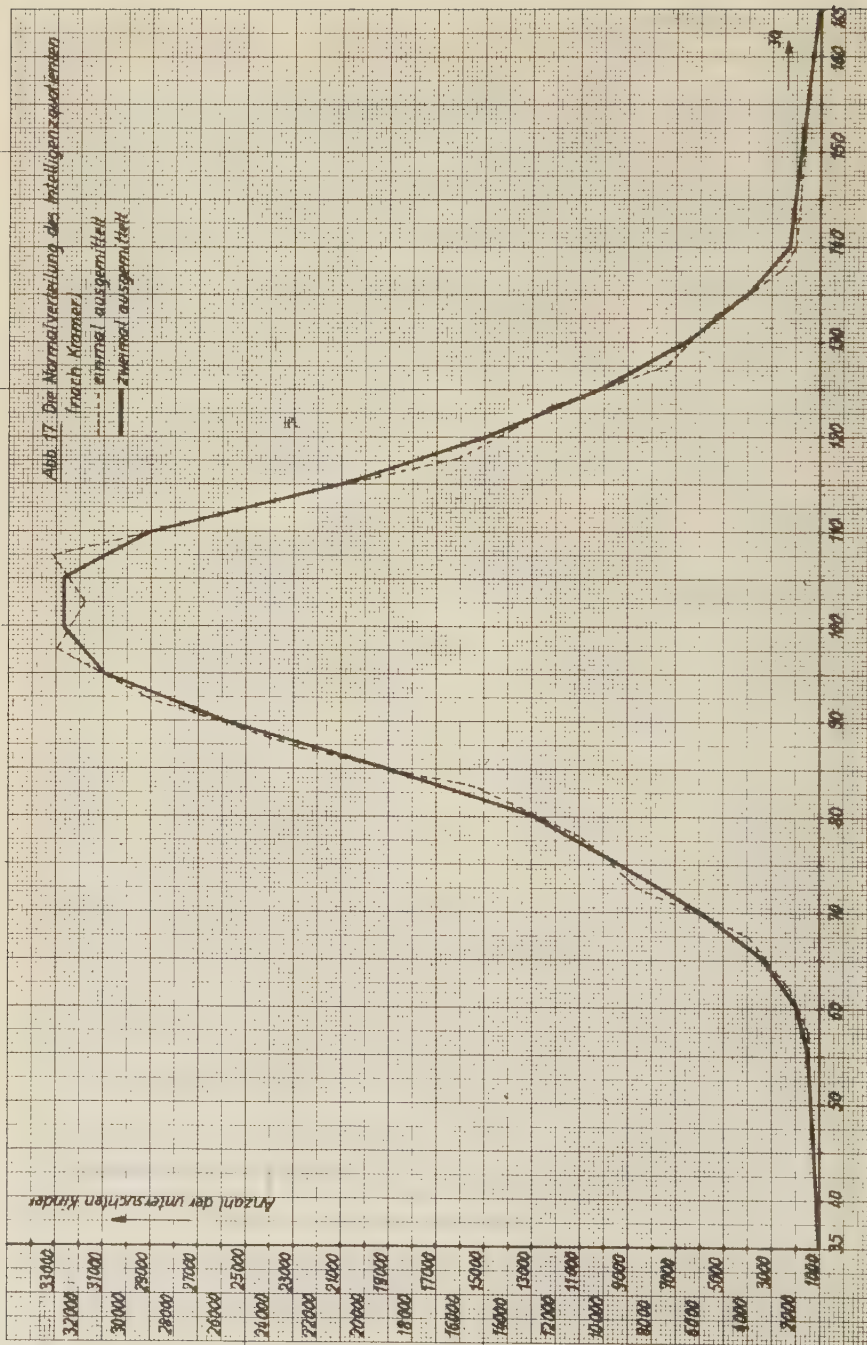
Ein großer Teil der Intelligenzquotienten nähert sich sehr der zu den als durchschnittlich bezeichneten Werten (85 - 89). Es ist daher nicht nur an eine Folgeerscheinung der durchgemachten Erythroblastosis foetalis, sondern auch an Minderbegabung und Beeinflussung durch das Umweltmilieu zu denken.

5. DISKUSSION UND FOLGERUNGEN

Bei der Verteilung der Intelligenzquotienten, wie sie in Abb. 3 dargestellt ist, fällt auf, wie unwesentlich nur - trotz der verhältnismäßig geringen Anzahl der nachuntersuchten "Rhesus - Kinder" - sie von der Gauß'schen Häufigkeitskurve abweicht. 13 Kinder (17,3 %) erreichen den dem Alter entsprechenden Intelligenzquotienten nicht. Am häufigsten sind Werte zwischen 90 und 118 Punkten, davon werden die für 35 Kinder (46,7 %) errechneten Intelligenzquotienten bis zu einer Höhe von 110 Punkten als altersgemäß bezeichnet. 27 untersuchte Kinder (36 %) zeigen überdurchschnittliche Leistungen. Der Medianwert beträgt 103, der arithmetische Mittelwert 102,24.

Vergleicht man diese Ergebnisse nun mit der Normalverteilungskurve des Intelligenzquotienten, wie sie von J. Kramer (61) bei nicht ausgesuchten Kindern ermittelt wurde, so gleicht auch diese (Abb. 17) der Gauß'schen Kurve. Es handelt sich dabei um eine Idealverteilungskurve, die sich aus dem Produkt von Personenzahl und Intelligenzquotienten ergibt. Das Maximum liegt ebenfalls zwischen 100 und 105 Punkten und nähert sich von 80 Punkten an abwärts und von 120 Punkten an aufwärts stark dem Grenzwert gegen 0.

Wäre nun anzunehmen gewesen, daß die an einer Erythroblastose erkrankten Kinder häufiger von Intelligenzdefekten befallen seien, so zeigt diese Kurve, daß das geforderte Mindestmaß zur Erreichung von altersgemäßen Werten (75 %) noch um 8 % überschritten wird. Auch ist die Zahl der Minderbegabten kaum vermehrt, denn nach Ballowitz (7) ist "auch bei der Untersuchung von 100 unausgesuchten Schulanfängern mit 1 - 2 Schwachsinnigen zu rechnen". Außerdem kann bei den 3 schwerstgeschädigten Kindern eine besonders schwere Verlaufsform der Erkrankung nachgewiesen werden. Die schwerwiegendste und prognostisch ungünstigste Form des Morbus haemolyticus neonatorum ist der Kernikterus, für den neurologische und psychische Ausfälle charakteristisch sind, und wenn auch derartige Symptome im



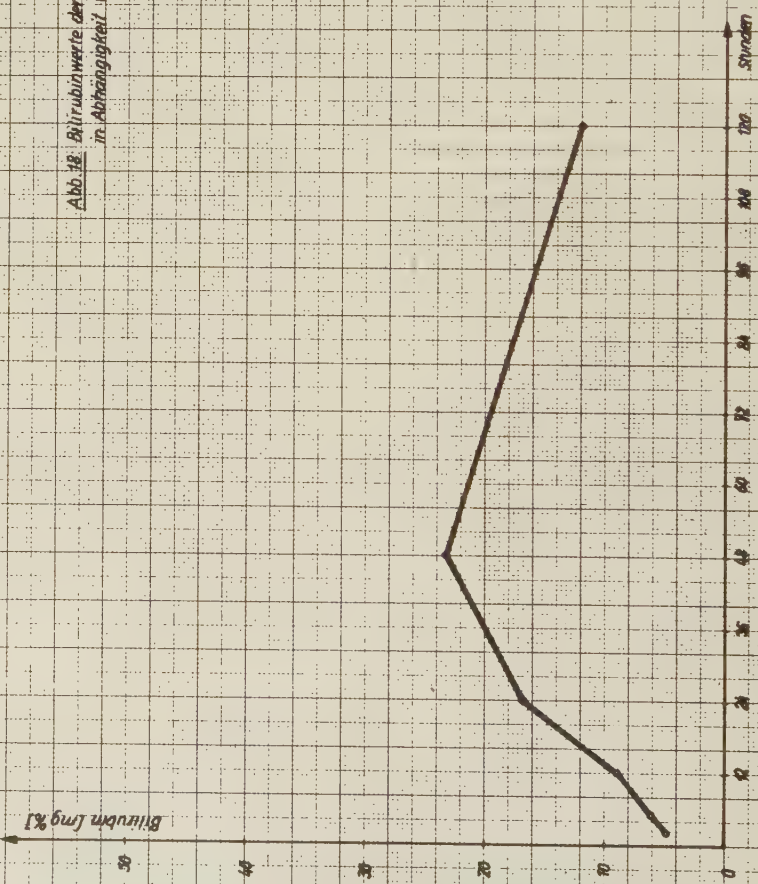
frühkindlichen Alter für diese Kinder nicht nachgewiesen wurden, so halte ich doch fließende Übergänge für möglich.

Bei allen diesen Kindern wurde ein höherer Bilirubinspiegel nachgewiesen, teilweise sogar jenseits der kritischen Grenze von 20 mg %. Am häufigsten wurden Austauschtransfusionen bei Werten bis zu 10 mg % vorgenommen, d.h. bei 46 Kindern (61,3 %). Zu berücksichtigen ist nun allerdings, daß primär gar nicht erhöhte Bilirubinwerte vorzuliegen brauchten. In Abb. 18 wurde der Bilirubinspiegel in Abhängigkeit zur Zeit post partum dargestellt. Deutlich ist das Ansteigen des Bilirubinspiegels bis zur 48. Stunde zu erkennen. Daß es bei noch später - bis 120 Stunden post partum - der Austauschtransfusion zugeführten Kindern zu einem Abfall des Bilirubinspiegels kommt, läßt sich wohl mit der ursprünglich leichteren, daher auch später diagnostizierten Form der Erkrankung erklären, wobei allerdings offenbleibt, ob nicht vor der Messung der Bilirubinwerte zu irgendeiner Zeit höhere Werte vorgelegen haben.

Auffällig ist der eindeutige Abfall der mittleren Intelligenzquotienten bei steigendem Bilirubinspiegel (Abb. 6). Wenn er bei einem für Neugeborene als innerhalb der Grenzen der Norm anzusehenden Bilirubinwert bis 4 mg % noch 107,9 beträgt, so erreicht er bei Werten über 120 mg % nur noch eine Höhe von 93,2. Allerdings läßt sich durch Berechnung für diese Unterschiede keine Signifikanz aufstellen, da auf Grund der relativ geringen Anzahl von nachuntersuchten Kindern die Werte innerhalb der einzelnen Gruppen eine allzu große Schwankungsbreite aufweisen und also statistisch nicht verwertbar sind.

Ähnlich verhält es sich bei der Verteilung der Haemoglobinwerte. Das Gros der nachuntersuchten Kinder weist eine mehr oder minder schwere Anaemie auf, vorallem dann, wenn man mit einigen Autoren (2) für Neugeborene einen Wert über 100 % als physiologisch annimmt. Ich möchte mich aber der Ansicht von Dahr (17) anschließen, daß Haemoglobinwerte von über 120 % erst einige Tage nach der Geburt als physiologisch anzusehen sind,

Abb. 18: Bilirubinwerte der nachuntersuchten 80- Kinder
in Abhängigkeit von der Zeit



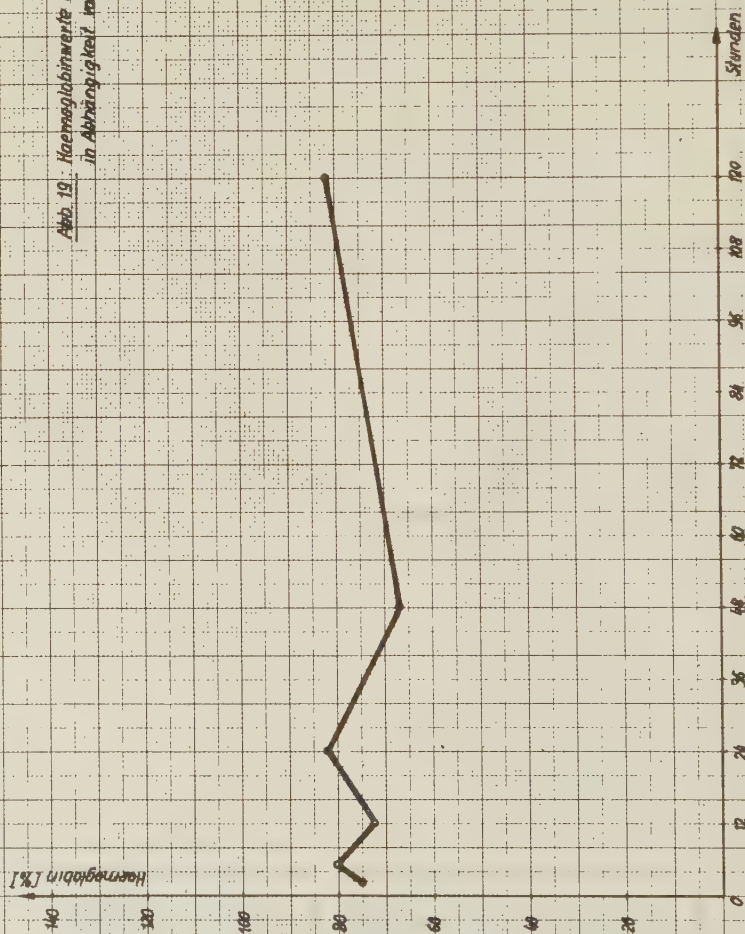
und daß das Neugeborene im Augenblick der Geburt ebenfalls normalerweise einen Haemoglobinwert von 100 %, bzw. 16 g%, aufweist. Sicherlich pathologisch sind Werte unter 85 %. Nur für 25, also ein Drittel, der von mir nachuntersuchten Kinder wurde ein höherer Haemoglobinwert als 85 % festgestellt, d.h. also, daß in 67 % eine Anaemie vorlag, ja in 17 Fällen war das Haemoglobin sogar unter 60 % gesunken.

Eigenartigerweise ist eine Abhängigkeit zwischen Haemoglobinwert und der post partum verstrichenen Zeit nicht auf zu zeigen (Abb. 19). Der mittlere Haemoglobinwert schwankt innerhalb der ersten fünf Tage bei diesen Erythroblastose - Kindern um den allerdings recht niedrigen Wert zwischen 70 und 80 %. Auch scheint, da die Erythrocytenzahl schon zum Zeitpunkt der Geburt reduziert ist, die physiologische Blutmauserung bei der Umstellung von der embryonalen Mischblutversorgung zum arteriell - venös streng getrennten Kreislauf auszubleiben oder zu mindest keine große Rolle zu spielen, sonst wäre ja um den dritten Tag ein weiterer Abfall des Haemoglobins zu erwarten.

Auch lassen sich keine signifikanten Beziehungen zwischen dem Intelligenzquotienten und einer Haemoglobinherabsetzung darstellen. Nach Abb. 9 darf, wenn die Haemoglobinwerte unter 80 % absinken auch ein Abfall des Intelligenzquotienten vermutet werden.

Die an Erythroblastose erkrankten Neugeborenen wurden in der Frankfurter Universitäts - Frauenklinik bis 1960 am häufigsten schon während der ersten 5 Stunden post partum mit Austauschtransfusionen behandelt; bei den nachuntersuchten "Rhesus - Kindern" war das in 53,3 % der Fall (Abb. 11). Nur 14 Säuglinge (18,7 %) wurden später als 24 Stunden post partum einer Exsanguinationstherapie zugeführt. In Abb. 12 zeigt sich ein deutlicher Abfall des mittleren Intelligenzquotienten, je mehr Zeit nach der Geburt vergeht. Dabei bleibt die Frage offen, ob die länger dauernde Einwirkung der sich im kindlichen Blut und Gewebe abspielenden Antigen-Antikörper-Reaktion der entscheidende Faktor für das Absinken des Intelligenzquotienten ist oder die mit der Zeit ansteigende Tendenz

Abb. 19: Hämoglobinkerie der nachunterwachten 20 Kinder
in Abhängigkeit von der Zeit



des Bilirubinspiegels und die mit der Zeit fallende Tendenz der Haemoglobinwerte. Wie in Abb. 12 dargestellt, treten bei früh ausgetauschten Kindern, d.h. während der ersten 2 - 5 Lebensstunden, prozentual weniger Intelligenzdefekte auf als bei allen später ausgetauschten.

Der Antikörpernachweis im mütterlichen Blut war fast ausnahmslos positiv. Am häufigsten, in 50,7 % aller Fälle, wurde ein positiver Antikörpertiter bei Verdünnungen von 1:16, 1:32 und 1:64 festgestellt. Nur in 21,3 % wurden in geringeren und im gleichen Prozentsatz auch in stärkeren Verdünnungen noch Antikörper gefunden.

Wie Abb. 15 zeigt, läßt sich auch eine fallende Tendenz der mittleren Intelligenzquotienten, für die sich aber ebenfalls keine Signifikanz berechnen läßt, bei Zunehmen der Höhe des mütterlichen Antikörpertiters nachweisen.

Es muß betont werden, daß sich diese Ergebnisse wohl klar aus den Untersuchungen dieser 75 wegen einer Rh - Inkompatibilität an einer Erythroblastosis foetalis ergeben haben und wohl auch unter Berücksichtigung bestimmter Voraussetzungen für alle an dieser Neugeborenenenerkrankung leidenden Kinder gelten. Keineswegs aber ist die Anzahl groß genug, um irgendwelche statistisch signifikanten Unterschiede abzuleiten.

Besonders gilt das für die Nachuntersuchungen der 12 Kinder, bei denen der Morbus haemolyticus auf Grund einer Unverträglichkeit im ABO - System auftrat. Sie wurden daher auch nicht so ausführlich im Rahmen dieser Arbeit behandelt (siehe unter 4. Ergebnisse und Abb. 2, 4, 7, 10, 13 und 16).

6. DISKUSSION DER LABORWERTE

a. Bilirubinspiegel

Ziel der Behandlung der erythroblastotischen Neugeborenen mit Austauschtransfusionen ist "die frühzeitige und ausgiebige Entfernung des hochkonzentrierten Bilirubins und der mit Antikörpern beladenen Erythrocyten" (21), um der Entstehung eines Kernikterus vorzubeugen. Wenn auch die Pathogenese des Kernikterus noch nicht endgültig geklärt ist, so ist doch die toxische Wirkung hoher Bilirubinkonzentrationen experimentell gesichert. Bestimmt spielen Faktoren wie die erhöhte Permeabilität der Kapillaren (33), eine Hypoxie des Zentralnervensystems und eine gewebeständige Antigen - Antikörper - Reaktion zumindest eine verschlechternde, wenn nicht gar auslösende Rolle (21,92, 122). Für den Bilirubingehalt des Nabelschnurblutes beim gesunden, reifen Neugeborenen wird von Anselmino (2) ein Schwankungsbereich von 0,5 bis 2,5 mg% angegeben. Vest (124) errechnete die durchschnittliche Nabelschnurblutbilirubinkonzentration für reife Neugeborene zu 1,51 mg% und für Frühgeborene zu 1,85 mg%. Frühgeborene zeigen immer etwas erhöhte Bilirubinwerte.

Behandlungsbedürftig sind (nach 2,81,124) alle Kinder, bei denen Werte über 4 mg% vorliegen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß der Bilirubinspiegel physiologischerweise in den ersten Lebenstagen bis zu einem Höchstwert von 5,6 mg% am 4. Tage (124) ansteigen kann.

Von den meisten Autoren werden Bilirubinwerte über 20 mg% beim Neugeborenen als gefährlich angesehen (7,20,21,51,70,94,105,120,122 u.v.a.). Andere Autoren dagegen beobachteten schon schwere Schädigungen bei 10 mg% (85) und 15 mg% (19). Wiederum andere lehnen den Einfluß der Höhe des Bilirubinspiegels auf Schädigungen des Zentralnervensystems im Sinne eines Kernikterus und spätere Prognose nahezu ab. Andererseits werden von verschiedenen Untersuchern auch Kinder mit Bilirubinwerten bis 30 mg% ohne jeglichen Schaden beschrieben (59,120).

Unter den 75 nachuntersuchten "Rhesus" - Kindern fand sich kein klinisch gesicherter Fall eines Kernikterus, wohl aber darf er in drei Fällen an-

genommen werden. Auffallend war in dieser Untersuchungsreihe die deutliche prozentuale Zunahme minderbegabter Kinder ab Werten über 10 mg %. Daraus kann man schließen, daß für die Entstehung von Hirnschäden auf Grund eines Kernikterus wohl die kritische Grenze für Bilirubin um 20 mg % anzunehmen ist (7), daß aber deutliche Leistungsminderungen, die durchaus noch im unteren Bereich der Norm liegen, ohne auffällige klinische Symptome schon gehäuft ab Bilirubinwerten über 10 mg % beobachtet werden können.

B. Haemoglobinwerte

Beim Morbus haemolyticus finden sich zwei Hauptmerkmale im peripheren Blut : Die Anämie und die Erythroblastose. Nach Gasser (33) sind aber "beide Erscheinungen nicht obligat und können einzeln oder gemeinsam auftreten", auch wechselt die Intensität der Ausprägung.

Als physiologisch gibt Anselmino (2) den Haemoglobingehalt des Nabelschnurblutes mit 120 bis 130 % an und bezeichnet daher ein Absinken des Haemoglobins auf Werte unter 90 bis 100 % als behandlungsbedürftig (81). Dahr hingegen hält auch beim Neugeborenen Werte um 100 % für normal und sieht erst Werte unter 85 % als pathologisch an. Nach Gasser (33) wird außerdem das Auftreten einer Anaemia neonatorum vom Zusammenwirken dreier Faktoren beeinflusst : "Erstens besteht in der Neugeborenenperiode eine physiologische Umwandlung des foetalen Haemoglobins in das Normalhaemoglobin, zweitens wirkt sich hier ein pathologisch gesteigerter Erythrocytenzerfall zufolge Einwirkung fremder Antikörper aus. Als drittes Moment spielt die schwere Leberschädigung in der Gestaltung des roten Blutbildes mit, indem sie als Antagonist der haemolisierenden Faktoren das Entstehen von dünnen, makrocytären Erythrocyten bewirkt."

Einige Untersucher betonen, daß die bei Haemoglobinwerten über 118 % keine Kinder mit Kernikterus beobachteten (81). Nach den Ergebnissen von Preisler (94) "gibt ein hoher Haemoglobinwert doch keine Sicherheit

vor cerebralen Spätfolgen."

Unter den beschriebenen (S. 52 - 60), unterdurchschnittlich begabten Kindern finden sich drei Fälle mit Haemoglobinwerten über 100 %. Prognostisch ungünstiger sind sicher die schweren und sehr früh auftretenden Anaemien gegenüber Spätformen der Anaemia neonatorum. Wie häufig diese Form der Erythroblastosis foetalis vorkommt, zeigt, daß über die Hälfte der 75 nachuntersuchten Kinder dieses Krankheitsbild aufweisen. Es ist aber anzunehmen, daß sehr niedrige Haemoglobinwerte (unter 80 %) den Verlauf der Erkrankung durchaus ungünstig, d.h. im Sinne einer Verzögerung trotz rechtzeitigem Einsetzen einer geeigneten Therapie, beeinflussen.

c. Zeitpunkt der Austauschtransfusion

Bisher galt der Grundsatz, so früh wie möglich beim Vorliegen einer behandlungsbedürftigen Erythroblastose die Austauschtransfusion vorzunehmen. Die Nachuntersuchungen (17,21,51,70,94) bestätigen den Erfolg der innerhalb der ersten 24 Lebensstunden vorgenommenen Exchange - Therapie. Pfeleiderer empfiehlt neuerdings, die Austauschtransfusion nicht vor der vierten Lebensstunde zu beginnen, da "die Umstellung des Kindes in seinen ersten Stunden mit dem Beginn der Lungenatmung, der erst allmählichen Entfaltung der Lungen und dem vorübergehenden, relativen Sauerstoffdefizit, sowie die entscheidenden Änderungen des Blutkreislaufes bei ungünstigen Bedingungen der Austauschtransfusion (schlechte Atmung, O_2 - armes Blut) rasch zu einer Gefährdung des Kindes durch Hypoxie führen können." Bei - innerhalb der ersten 24 Stunden - spät vorgenommenen Exchange - Transfusionen treten weniger Komplikationen auf und sind seltener Nachtransfusionen nötig als bei schon während der ersten Stunden mit Austauschtransfusionen behandelten Kindern.

Dem gegenüber steht die prognostische Verschlechterung der geistigen Entwicklung. In Abb. 9 ist der starke prozentuale Abfall der mittleren

Intelligenzquotienten bei den nach der zweiten Lebensstunde "ausgetauschten" Kindern deutlich zu erkennen, der kontinuierlich bis zur 120. Stunde fortschreitet. Sicherlich kann man in vielen Fällen bei ständiger und genauer Kontrolle und Beobachtung des Säuglings auch einige Zeit post partum abwarten in ständiger Bereitschaft, die Austauschtransfusion vorzunehmen.

Doose (21) stellt vier Bedingungen auf, "die ihm für einen komplikationslosen Spätverlauf des Morbus haemolyticus entscheidend zu sein scheinen:

1. Behandlungsbeginn, bevor der Serumbilirubinwert 20 mg % übersteigt.

(Abb. 6)

2. In jedem Fall Ausführung der Austauschtransfusion spätestens vor Ablauf des vierten Lebenstages (Vergl. Abb. 12)

3. Erneute Austauschtransfusionen bei Wiederanstieg des Serumbilirubins über 20 mg %.

4. Blutaustauschmenge von mindestens 20 % des Körpergewichts."

Im Allgemeinen wird heute die frühzeitige, d.h. innerhalb der ersten 24 Stunden ausgeführte, Austauschtransfusion angestrebt.

d. Höhe des mütterlichen Antikörpertiters

Untersuchungen von Polacek und Boggs (13) hatten keine Korrelationen zwischen der Höhe des mütterlichen Antikörpertiters und der kindlichen Schädigung ergeben. Dagegen ist Levine (zit. n. 110) der Meinung, "daß der Nachweis der mütterlichen Sensibilisierung als solcher ein zuverlässiger Hinweis für das Auftreten der kindlichen Erkrankung ist, daß andererseits aber nicht die Möglichkeit besteht, aus der Titerhöhe einen Schluß auf den Schweregrad der kindlichen Erkrankung zu ziehen." Wieder andere Autoren (40) vertreten die Ansicht, daß die Schwere der Erkrankung mehr vom Zeitpunkt des Übertritts der Antikörper in das foetale Blut als von der Höhe des Antikörpertiters abhängt. Schwenzer (110) betont, daß die Dauer der Einwirkung der mütterlichen Antikörper unbedingt die

Krankheitsvorgänge beim Kind beeinflussen. Preisler (94) kann bei seinen Nachuntersuchungen keinen sicheren Anhalt für eine ausschlaggebende Beziehung zwischen Antikörpertiter und Spätfolgen des Morbus haemolyticus neonatorum nachweisen. Dagegen meint Pfeleiderer : "Es besteht eine direkte Beziehung des mütterlichen Antikörpertiters zur Schädigung des Kindes und zu den Gefahren bei der Austauschtransfusion. Bei niedrigem Titer findet man wesentlich seltener schwergeschädigte Kinder als bei höherem."

Bei unseren Nachuntersuchungen fällt die abnehmende Tendenz des Intelligenzquotienten mit steigendem Antikörpertiter von mittleren Werten um 107 bis zu Werten um 96 auf. Allerdings erscheint die Anzahl der untersuchten Kinder verhältnismäßig gering, um eine echte Abhängigkeit abzuleiten.

e. Nicht mit Austauschtransfusionen behandelte Kinder

Seitdem die Austauschtransfusion in die Therapie des Morbus haemolyticus neonatorum eingeführt wurde (Diamond und 127), konnte die Mortalität der betroffenen Kinder erheblich gesenkt, aber auch die Spätfolgen wesentlich vermindert werden. Wenn ehemals die Sterblichkeit der an dieser Erkrankung leidenden Neugeborenen 80 % betrug, so werden von einigen Autoren heute nur noch 5 - 10 % angegeben (21). Am häufigsten sind Berichte über eine Senkung der Letalität auf Werte um 20 % (40,74,127 u.a.). Vergleicht man nun die Überlebenden mit und ohne Austauschtransfusionen behandelten Kinder, so läßt sich nach Ballowitz (7) "die Überlegenheit der Therapie mit Austauschtransfusionen gegenüber sonstigen Verfahren klar herausstellen sowohl bezüglich einer Senkung der Sterblichkeit wie einer Verminderung von cerebralen Spätschäden." Die gleiche Ansicht vertreten die meisten der nachuntersuchenden Autoren (2,17,Diamond,33,57,62,70,85,97,120,127). Kaum abweichend sind die Ergebnisse der jüngsten Nachuntersuchungen von Preisler u. Mitarb. (94).

Zusammenfassend ergibt sich also, daß sich bei der Behandlung von Erythroblastose - Kindern die Austauschtransfusion als Therapie der Wahl bewährt hat, wobei durch blutgruppengleiches, aber rh - negatives Spenderblut sowohl die geschädigten Rh - positiven roten Blutkörperchen des Kindes als auch die mütterlichen Rh - Antikörper aus dem kindlichen Kreislauf entfernt werden. Die Erfolge der rechtzeitigen und lege artis durchgeführten Exsanguinationsbehandlung zeigen sich nicht nur in der Senkung der Mortalität, sondern auch in einer Herabsetzung der Spätfolgen des Morbus haemolyticus neonatorum.

ZUSAMMENFASSUNG

Im ersten Teil der Arbeit wird ein kurzer Überblick über das unter dem Namen des Morbus haemolyticus neonatorum bekannten Krankheitsbild gegeben. Nach kurzen Ausführungen über Geschichte, Häufigkeit und Pathogenese wird noch auf die wesentlichen klinischen Symptome eingegangen, sowie auf die diagnostischen Möglichkeiten. Außerdem werden noch die verschiedenen therapeutischen und prophylaktischen Maßnahmen gestreift.

Es folgt eine Übersicht über die während der letzten Jahre veröffentlichten Nachuntersuchungen von Erythroblastose - Kindern.

Im Mittelpunkt dieser Arbeit stehen die Ergebnisse der Nachuntersuchungen von mit Austauschtransfusionen wegen einer Unverträglichkeit im Rh- oder ABO - System behandelten Kinder in der Frankfurter Universitäts - Frauenklinik. Es wurden 87 Kinder neben einer eingehenden klinischen und neurologischen Untersuchung (siehe Arbeit von Ø. Schätz) auch einem Intelligenztest nach Binet - Simon - Kramer unterzogen. Bei den 87 untersuchten Kindern handelt es sich in 75 Fällen um eine Unverträglichkeit im Rhesus - System und nur 12 mal um eine ABO - Inkompatibilität. Nur knapp ein Viertel der Kinder hat das schulpflichtige Alter erreicht.

Die Verteilung des altersgemäßen Intelligenzquotienten entspricht im wesentlichen der Normalverteilung, d.h. der von Kramer (61) an gesunden, unausgesuchten Kindern ermittelten Idealverteilungskurve.

Die Abhängigkeit des ermittelten Intelligenzquotienten von dem Bilirubinspiegel, dem Haemoglobinwert, dem Zeitpunkt, zu welchem die Austauschtransfusion erfolgte, und der Höhe des mütterlichen Antikörpertiters wird dargestellt.

Prägnante Korrelationen finden sich nur zum Verhalten des Bilirubin-

spiegels und zur Dauer der Einwirkung der mütterlichen Antikörper bei hohem Bilirubin- und niedrigem Haemoglobingehalt des kindlichen Blutes.

Alle Krankengeschichten von Kindern mit unterdurchschnittlichen oder sogar debilen und imbezillen Intelligenzquotienten werden ausführlich beschrieben.

Zum Schluß folgt ein Vergleich zu den Nachuntersuchungsergebnissen anderer Untersucher.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Anselmino, K.J.
Hoffmann, F. Die Ursachen des Ikterus neonatorum
Arch. Gynaek. 143 (1930) 477
2. Anselmino, K.J.
v. Finck, M.A. Moderne Behandlungsmethoden bei den Rh -
bedingten haemolytischen Neugeborenen-
erkrankungen
Med. Klin. 44 (1949) 449
3. Ashölter, C. Zur Behandlung der fetalen Haemolyse Neu-
geborener mit umbilikalischen Blutentnahmen
und Transfusionen
Zbl. Gynaek. 70 (1948) 787
4. Ballowitz, L. Über die Behandlung des Icterus gravis mit
Austauschtransfusionen
Ärztl. Wschr. 1951, 844
5. Ballowitz, L. Die foetalen Erythroblastosen und der
Rhesusfaktor
Erg. inn. Med. N.F. 3 (1952) 538
6. Ballowitz, L. Betrachtungen über Spätschäden bei Icterus
gravis mit und ohne Austauschtransfusions-
behandlung
Mschr. Kinderheilk. 105 (1953) 40
7. Ballowitz, L.
Fleischhauer, G. Cerebrale Spätschäden nach Icterus gravis
Mschr. Kinderheilk. 105 (1957) 328
8. Berger, E. Der Rhesusfaktor, seine Bedeutung für die
gerichtliche und klinische Medizin
Schweiz. med. Wschr. 1949, 162
9. Betke, K. Protrahierte Verlaufsformen von Icterus gravis
und ihre Behandlung durch Austauschtransfusion
Mschr. Kinderheilk. 103 (1955) 477
10. Bickenbach, W. Über die Neugeborenenerythroblastose
Arch. Gynaek. 178 (1949) 332
11. Bickenbach, W. Über den heutigen Stand von Diagnose und
Therapie der Neugeborenenerythroblastose
Geburtsh. u. Frauenheilk. 1950, 407
12. Bock, M. Die Nomenklatur der Rh - Typen
Klin. Wschr. 1948, 242
13. Boggs, Th.R. J. Amer. med. Ass. 165 (1957) 1237
14. Brock, J. Biologische Daten für den Kinderarzt
2. Aufl. 1954, Bd. 1
15. Busemann, A. Psychologie der Intelligenzdefekte
München, Basel 1959

32. Gallasch, E.H.
Kellner, H.
Specht, F. Zum Erfolg der Prophylaxe cerebraler Manifestationen des Morbus haemolyticus neonatorum
Mtschr. Kinderheilk. 110 (1962) 244
33. Gasser, C. Die haemolytischen Syndrome im Kindesalter
Stuttgart, 1951
34. v. Gierke Foetale Erythro - leucoblastose
Virchows Arch. path. Anat. 275 (1929) 330
35. v. Gierke Über fetale Blutkrankheiten
Klin. Wschr. 1931 II, 2295
36. Haile, H. Erfahrungen der Tübinger Frauenklinik an 35 Rh - bedingten Erythroblastose - Fällen
Z. Geburtsh. u. Gynäk. 133 (1950) 207
37. Haupt, H.
Krebs, H. Zur Frage einer erblichen Komponente bei der Entstehung des Morbus haemolyticus neonatorum
Mtschr. Kinderheilk. 110 (1962) 225
38. Hempel, H.C. Klinische Erfahrungen bei der Behandlung der foetalen Erythroblastose (M.H.n.)
Zbl. Gyn. 76 (1954) 1506
39. Hempel, H.C. Das Zusammenwirken von Geburtshelfer und Kinderarzt bei der Behandlung des M.h.n.
Dtsch. Ges. Wesen 1956, 1713
40. Hempel, H.C.
Schmidt, L. Zur Prognose des Morbus haemolyticus
Dtsch. med. Wschr. 81 (1956) 279
41. Holländer, L.
Mani, N. Frühe Schilderungen des Morbus haemolyticus neonatorum in Basel
Schweiz. med. Wschr. 89 (1959) 439
42. Holländer, R. Zur Frage der Haptenprophylaxe
Med. Klin. 46 (1951) 441
43. Holländer, R. Beitrag zur Frage der Erythroblastosen - Prophylaxe
Zbl. Gynäk. 37 (1955) 1475
44. Hummel, K.
Grohmann, E.O. Die kindlichen Erythroblastosen infolge ABO - Unverträglichkeit
Z. f. Geburtsh. u. Gynäk. 140 (1954) 205
45. Kaloud, H.
Messner, H. Neue öst. Z. Kinderheilk. 5 (1960) 16
46. Käss, A. Morbus haemolyticus neonatorum
Nord. Med. 1962, 1519
ref. in Med. Klin. 24 (1963) 2493
47. Kelemen, G. Erythroblastosis foetalis
A.M.A. Archives of Otolaryngology Vol. 63, 392

48. Kellner, H.
Stoermer, J. Der Kernikterus, seine Pathogenese und Therapie unter Berücksichtigung neuer Erkenntnisse über das "direkte" und das "indirekte" Bilirubin
Dtsch. med. Wschr. 83 (1958) 1983
49. Keller, W.
Wiskott, A. Lehrbuch der Kinderheilkunde
Stuttgart 1961 S. 167
50. Kelsall, G.A.
J.R. Watson,
G.H. Voss Lancet 1957 / II 1255
51. Kintzel, H.W. Behandlung und Behandlungserfolge bei Morbus haemolyticus neonatorum
Dtsch. Ges. Wesen 12 (1957) 584
52. Klebanow, D.
Mayr, E. Zur Frage der Schnittentbindung bei Neugeborenen - Erythroblastose - Anamnese Geburtsh. u. Frauenheilk. 9 (1949) 931
53. Kleinschmidt, H. Aussprache zur Arbeit Rüger
Mschr. Kinderheilk. 97 (1949) 162
54. Kleint, W. Untersuchungen über den Bilirubinwechsel bei der Austauschtransfusionsbehandlung des Icterus gravis I. Teil
Z. Kinderheilk. 86 (1962) 632
55. Kleint, W. Untersuchungen s.o. II. Teil
Z. Kinderheilk. 86 (1962) 647
56. Kluge, G. Das Rh - geschädigte Kind als heilpädagogisches Problem
Zschr. Heilpädagog. Beiheft 5 Nienburg, 1961
57. Kölbl, H. Erfahrungen der Austauschtherapie an der Universitäts - Kinderklinik Wien
Mschr. Kinderheilk. 103 (1955) 368
58. Kölbl, H. Früh- und Späterfolge nach totalem Blutaustausch
Wien. klin. Wschr. 67 (1955) 172
59. Kölbl, H. Zum Problem des Kernikterus
Wien. klin. Wschr. 68 (1956) 589
60. Koranyi, G.
Szekely, O. Beitrag zum Problem der Erythroblastösen Leberschädigungen
Mschr. Kinderheilk. 108 (1960) 455
61. Kramer, J. Intelligenztest
Arbeiten zur Psychologie, Pädagogik und Heilpädagogik Bd 5 Solothurn, 1959
62. Krebs, H.
Haupt, H. Klinische Erfahrungen über die Behandlung von 168 Erythroblastosen
Mschr. Kinderheilk. 107 (1959) 120

63. Krebs, H.
Haupt, H. Beobachtungen bei 242 Fällen von Blutgruppenunverträglichkeit
Wien. klin. Wschr. 73 (1961) 735
64. Krebs, H.
Haupt, H. Die Frühheinzweisung beim Morbus haemolyticus neonatorum ist eine unabhängbare, aber nicht erfüllte Forderung
Münchn. med. Wschr. 103 (1961) 2366
65. Kummer, R.M. Zur Klinik der Encephalopathia posticterica infantum, Psychiatrie, Neurologie
Med. Psychologie, Jg. 7, H. 6, 177 - 181
66. Kundaritz, K.
H. Gross Neue öst. Z. Kinderheilk. 3 (1958) 285
67. Lagrèze über habituellen Ikterus gravis Neugeborener
Inaug. Diss. Straßburg 1904
68. de Lange, C. Erythroblastosis foetalis maxima ohne Hydrops congenitus
Jb. Kinderheilk. 150 (1938) 321
69. de Lange, C. Kernikterus bei Ikterus familiaris gravior ohne nachweisbare Erythroblastose
Ref. Zbl. Kinderheilk. 36 (1939) 604
70. Lau, H.
Ufen, P. Nachuntersuchungen u. epikritische Betrachtung unserer in den Jahren 1947 - 1957 behandelten Neugeborenen mit fetaler Erythroblastose
Med. Welt 1960, 2139
71. Lau, H. Eheberatung bei Blutfaktorenunverträglichkeit
Med. Welt 36 (1962) 123
72. Lechner, H. Beitrag zu den Vorträgen Sinios u. Kaloud
Mschr. Kinderheilk. 107 (1959) 125
73. Liebe Die Bedeutung des Rh - Faktors für Schwangere und Neugeborene an Hand von eigenen Untersuchungen
Med. Klin. 45 (1950) 511
74. Loghem, J.J. van
Bolhuis, J.G. van
Soeters, J.H.
Veeneklaas, G.M.H. Treatment of 160 cases of Erythroblastosis foetalis with Exchange Transfusion
Brit. Med. J. 2 (1949), No. 4628, 49
75. Maresch, W. Morbus haemolyticus neonatorum
Ärztl. Forsch. 15 (1961) I / 96 - 100
76. Martius, G. Die Pathogenese des Morbus haemolyticus neonatorum
Stuttgart 1956
77. Martius, H. Lehrbuch der Geburtshilfe
Stuttgart 1962

78. Matthes, M. Rh - Faktor; die Rh - Antikörper, ihre Bestimmung und klinische Bedeutung
Klin. Wschr. 29 (1951) 173
79. Mayer, M. Gynéc. et Obstrét. 58 (1959), 1
P. Ducas,
M. Monod,
H. Fischgold
80. Mayser, P. Prognose des Morbus haemolyticus neonatorum
seit Behandlung mit Austauschtransfusion
Münchn. med. Wschr. 103 (1961) 2372
81. Mollison, P.L. Lancet 1952 / I, 429
W. Walker
82. de Muralt, G. Die Prophylaxe des Kernikterus
Päd. Fortbildungskurs f.d. Praxis 1. 1962, 4
83. Nagel, V. Morbus haemolyticus neonatorum durch gleich-
Sager, C.A. zeitige Immunisierung im ABO- und Rh-System
Med. Welt 36 (1960) 1825
84. Neu, W. Bemerkungen zur Spätprognose der fetalen
Erythroblastose
Münch. med. Wschr. 102 (1960) 1899
85. Neu, W. Ergebnisse bei der Verhandlung der fetalen
Erythroblastose unter besonderer Berücksichti-
gung der Mortalität und Spätprognose
86. Neumann, W. Ergebnisse der Erythroblastose - Betreuung
im Bezirk Dresden
Arch. Gynaek. 195 (1961) 448
87. Nitsch, K. Fragen aus der Praxis
Dtsch. med. Wschr. 86 (1961) 2020
88. Ohlenroth, G. Nachuntersuchungen von Kindern nach
Austauschtransfusionen
Med. Klin. 1962, 1130
89. Opitz, H. Pädiatrie
de Rudder, B. Berlin 1957
90. Orth, G.W. Die serologische Diagnose der Neugeborenen -
Erythroblastose und Indikation der Austausch-
transfusion
Mschr. Kinderheilk. 100 (1951) 1, 7
91. Patzer, H. Kernikterus und Capillarpermeabilität
Mschr. Kinderheilk. 100 (1952) 263
92. Patzer, H. Die Pathogenese des Icterus gravis neonatorum
Leipzig, 1953
93. Philipp, E. Zur Pathogenese u. Therapie der Erythroblastose
des Neugeborenen
Dtsch. med. Wschr. 24 (1956) 961

94. Preisler, O.
Gronau, M.
Horstmann, W. Morbus haemolyticus neonatorum und spätere
Entwicklung der Kinder
Dtsch. med. Wschr. 88 (1963) 1828
95. Probst, V. Ergebnisse bei der Behandlung des M.h.n.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 18 (1958) 418
96. Ritter, S. Veränderungen der Zahnstruktur u. -farbe
bei Erythroblastosekindern
Zahnärztl. Welt 1958, 273-277 , 303-307
97. Rüger Über totalen Blutaustausch bei Neugeborenen -
Erythroblastose
Mschr. Kinderheilk. 97 (1949) 175
98. Runge, H.
Pfau, H. Erfahrungen und Beobachtungen bei der Be-
handlung der foetalen Erythroblastose
Münch. med. Wschr. 40 (1955) 1301
99. Saxl Icterus gravis und congenitale Anaemie
Jb. Kinderheilk. 1937, 148 , 271
100. Schäfer, K.H. Die Austauschtransfusion bei der Erythro-
blastosis foetalis, ihre Indikationsstellung
und Technik
Geburtsh. u. Frauenheilk. 12 (1952) 398
101. Schäfer, K.H. Indikationsstellung u. Ausführung der Austausch-
transfusion bei der Erythroblastosis foetalis
Mschr. Kinderheilk. 99 (1950) 208
102. Schaumkell, K.W. Stellung und Bedeutung des Coombs testes im
Rahmen der Erythroblastosediagnostik
103. Scheffler, W. Erfahrungen über Prophylaxe u. Behandlung
bei foetalen Erythroblastosen
Zbl. Gyn. 78 (1956) 962
104. Schellong, G. Neues über die Entstehung des Ikterus neo-
natorum
Hippokrates 33 (1962) 142
105. Schellong, G. Ikterus neonatorum
Stuttgart, 1961
106. Schmöger, R. Kernikterus bei Frühgeborenen ohne nach-
weisbare Inkompatibilität
Z. Kinderheilk. 75 (1954) 571
107. Schmorl Zur Kenntnis des Ikterus neonatorum, insbe-
sondere der dabei auftretenden Gehirnverän-
derungen Verh. dtsch. Ges. Path. 6 (1904)
108. Schridde Die angeborene allgemeine Wassersucht
Münch. med. Wschr. 57 (1910) 397
109. Schulze, S. Übersicht über die Klinik, Prophylaxe u.
Therapie Rh - bedingter Zwischenfälle
Dtsch. Ges. Wesen 1952, 1442

110. Schwenzer, A.W. Die Erythroblastose im Lichte der neuen Rh - Forschung
Darmstadt, 1953
111. Schwenzer, A.W. Die Bluttransfusion in der Geburtshilfe u. Frauenheilkunde I. Teil
Geburtsh. und Frauenheilk. 8 (1948) 792
112. Schwenzer, A.W. Die Bluttransfusion in der Geburtshilfe u. Frauenheilkunde II. Teil
Geburtsh. u. Frauenheilk. 9 (1949) 37
113. Schwenzer, A.W. Erythroblastoseprophylaxe unter besonderer Berücksichtigung der Desensibilisierung
Geburtsh. u. Frauenheilk. 9 (1949) 583
114. Schwenzer, A.W. Die Differentialdiagnose des Ikterus in der
Siegert, R. Neugeborenenperiode
Neue med. Welt 19 (1950) 1
115. Schwenzer, A.W. Handbuch der medizinischen Praxis 1963
116. Seelemann, K. Untersuchungen über die Erythropoese beim
Neugeborenen und jungen Säugling
Z. Kinderheilk. 75 (1954) 189
117. Seitz, L. Biologie und Pathologie des Weibes
Amreich, A. Geburtshilfe 4. Teil S. 475 - 484, Berlin 1955
1. Ergänzungsband S. 1 - 36, 1957
118. Sieberts, H. Zur geburtshilflichen Anzeigestellung bei
Pothmann, F.J. Neugeborenenerythroblastose infolge Rh -
Unverträglichkeit
Med. Klin. 47 (1952) 407
119. Siegert, R. Experimentelle und klinische Untersuchungen
Spielmann, W. zur Prophylaxe u. Therapie der Neugeborenen-
Schwenzer, A.W. erythroblastose durch Antikörperabsorption
Arch. Gynäk. 179 (1950) 55
120. Sinios, A. Über die Indikation der Austauschtransfusion
beim Neugeborenen
Mtschr. Kinderheilk. 107 (1959) 121
121. Sperling, E. Der Temporallappen
Creutzfeldt, O. Fortschr. Neurolog. Psychiat. 27 (1959) 295
122. Soeken, G. Kernikterus und Morbus haemolyticus neonatorum
Stuttgart 1957
123. Vest, M. Austauschtransfusionen zur Verhütung von
Kernikterus bei der Hyperbilirubinaemie der
Frühgeburten und Neugeborenen
Schweiz. med. Wschr. 1958, 208
124. Vest, M. Physiologie und Pathologie des Neugeborenen-
ikterus
Basel 1959

125. Vogt, G.E.
Ruck, C.J. Isoimmunisierung und Schwangerschaft
Zbl. Gynäk. 1953, 1009, 1719
126. Wewetzer, K.H. Das hirngeschädigte Kind
Stuttgart 1959
127. Wierer, A.S.
Wexler, J.B. Erythroblastosis und Blutaustausch
Stuttgart 1950
128. Wiener, A. Rh - Syllabus
Stuttgart 1955
129. Wolf, H.G. Morbus haemolyticus neonatorum
Wien. Zschr. f. inn. Med. 1955, 288
130. Wolf, H.G. Die Therapie der haemolytischen Syndrome
im Kindesalter
Wien. klin. Wschr. 1955, 164
131. Wolff, J. Ikterus neonatorum gravis und Rhesusfaktor
Machr. Kinderheilk. 97 (1949) 155
132. Wolff, J. Ikterus neonatorum gravis, seine Pathogenese u.
seine Behandlung
Arch. Gynäk. 178 (1949) 347
133. Ylppö, A. Icterus neonatorum u. Gallenfarbstoffsekretion
beim Fetus und Neugeborenen
Zschr. Kinderheilk. 9 (1913) 208
134. Ylppö, A. Zur Klinik und Ätiologie des familiären
Ikterus neonatorum gravis
Zschr. Kinderheilk. 17 (1916) 334
135. Ylppö, A. Über das familiäre Vorkommen von Ikterus
neonatorum gravis
Münch. med. Wschr. 1918, 98
136. Zacharias, K. Vortrag : Aufgaben der Schwangerenberatung
im Zusammenhang mit Rh-sensibilisierten Frauen
Dtsch. Ges. Wese. 1955, 1142
137. Zacharias, K. Erfolge der Erythroblastose - Erfassung im
Bezirk Dresden
Zbl. Gynäk. 1955, 1235
138. Zacharias, K. Der Aufbau der Erythroblastosebetreuung im
Bezirk Dresden
Arch. Gynäk. 195 (1961) 446
139. Claireaux, A. Hemolytic disease of the Newborn
I. A clinical-pathological study of 157 cases
II. Nuclear jaundice (kernicterus)
Arch. Dis. Child. 25 : 61, 1950
140. Levine, P. Hemolytic disease of the newborn
Vogel, P.
Rosenfield, R.E. Adv. Pediat. 6 : 97 - 156, 1953

VERZEICHNIS MEINER AKADEMISCHEN LEHRER :

Prof. Dr. W. Amelung	Naturheilkunde
Prof. Dr. Dr. Dr. W. Artelt	Geschichte der Medizin
Prof. Dr. H. Betke	Arbeitsmedizin
Priv. Doz. Dr. H. Brehm	Geburtshilfe und Frauenheilkunde
Prof. Dr. M. Czerny	Experimentalphysik
Prof. Dr. K. Egle	Botanik
Prof. Dr. K. Felix	Physiologische Chemie
Prof. Dr. H. Fischer	Klinische Chemie
Prof. Dr. J. Frey	Innere Medizin
Prof. Dr. H. Frick	Anatomie
Prof. Dr. R. Frowein	Neurologie und Psychiatrie
Prof. Dr. R. Geißendörfer	Chirurgie
Prof. Dr. J. Gerchow	Gerichtliche Medizin
Prof. Dr. H. Giersberg	Zoologie
Prof. Dr. E. Güntz	Orthopädie
Prof. Dr. E. Heinz	Physiologische Chemie
Prof. Dr. R. Heintz	Innere Medizin
Prof. Dr. L. Heller	Geburtshilfe und Frauenheilkunde
Prof. Dr. W. Hellriegel	Medizinische Strahlenkunde
Prof. Dr. F. Herrmann	Dermatologie
Prof. Dr. K. Herzberg	Hygiene und Bakteriologie
Prof. Dr. F. Hoff	Innere Medizin
Prof. Dr. P. Holtz	Pharmakologie und Toxikologie
Prof. Dr. O. Käser	Geburtshilfe und Gynäkologie
Prof. Dr. G. Kahlau	Pathologie
Prof. Dr. P. Kramp	Anthropologie
Prof. Dr. W. Krücke	Neuropathologie
Prof. Dr. K. Kulenkampff	Psychiatrie und Neurologie
Prof. Dr. B. Kummer	Anatomie
Prof. Dr. E. Landes	Dermatologie
Prof. Dr. B. Leiber	Kinderheilkunde
Prof. Dr. G. Leonhardi	Dermatologie
Prof. Dr. H. Lewin	Geburtshilfe und Gynäkologie
Prof. Dr. W. A. Lieb	Augenheilkunde
Prof. Dr. R. Mittermaier	Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
Prof. Dr. H. Müser	Physik
Prof. Dr. J. Otto	Augenheilkunde
Prof. Dr. R. Ortmann	Anatomie

Prof. Dr. K. Pirlet
 Prof. Dr. K. Radenbach
 Prof. Dr.Dr.Dr. B. Rajewski
 Prof. Dr. J. v. Reckow
 Prof. Dr. W. Ried
 Prof. Dr. W. Rotter
 Priv. Doz. G. Roßberg
 Prof. Dr. P. Royen
 Priv. Doz. O. Schmith
 Prof. Dr. R. Schneider
 Priv. Doz. H. Schoberth
 Prof. Dr. A.W. Schwenzer
 Prof. Dr. D. Starck
 Prof. Dr. F. Strnad
 Prof. Dr. R. Thiel
 Prof. Dr. E. Ungeheuer
 Priv. Doz. W. Weber
 Prof. Dr. K. Weiße
 Priv. Doz. E. Westermann
 Prof. Dr. K. Wezler
 Prof. Dr. T. Wieland
 Prof. Dr. R.K. Zahn
 Prof. Dr. H. Zimmermann
 Prof. Dr. J. Zutt
 Prof. Dr. H. Cramer
 Prof. Dr. P. Duus

Naturheilkunde
 Innere Medizin
 Biosphysik
 Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
 Organische Chemie
 Pathologie
 Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
 Anorganische Chemie
 Sozialhygiene
 Anatomie
 Orthopädie
 Geburtshilfe und Gynäkologie
 Anatomie
 Röntgendiagnostik
 Augenheilkunde
 Chirurgie
 Chirurgie und Urologie
 Kinderheilkunde
 Pharmakologie und Toxikologie
 Physiologie
 Organische Chemie
 Physiologische Chemie
 Pathologie
 Psychiatrie und Neurologie
 Geburtshilfe und Frauenheilkunde
 Psychiatrie und Neurologie

Am Schluß dieser Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. med. Käser dafür danken, daß ich an der von ihm geleiteten Universitäts - Frauenklinik Frankfurt / M meine Arbeit ausführen konnte.

Besonders herzlichen Dank spreche ich Herrn Professor Dr. med. Schwenzer aus für die Überlassung des Themas. Auch danke ich ihm und seinem Oberarzt, Herrn Dr. med. Riemann, für die tatkräftige Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei der Ausführung dieser Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 25. Oktober 1938 wurde ich als erstes Kind des Facharztes für Chirurgie und Urologie Dr. med. Helmuth L o m p a und seiner Ehefrau Christiane, geb. Schulze, in Fürstenwalde / Spree geboren. Im Februar 1945 flüchtete meine Mutter mit meinen drei Geschwistern und mir aus der Gegend um Berlin nach Westdeutschland. Im Herbst 1945 wurde ich in Bad - Nauheim eingeschult. Nacheinander besuchte ich für je ein Jahr die Volksschulen in Auerbach a.d.B. (1947), Jugenheim a.d.B. (1948) und die Goethe - Schule zu Darmstadt (1949). Ostern 1950 wurde ich in die Sexta der Eleonorenschule, einem Realgymnasium für Mädchen, zu Darmstadt aufgenommen. Am 24. Februar 1959 bestand ich an der gleichen Schule die Reifeprüfung. Seit dem Sommersemester 1959 studiere ich an der Johann Wolfgang Goethe Universität zu Frankfurt Medizin. Dort legte ich auch im Februar 1960 die naturwissenschaftliche und im Oktober 1961 die ärztliche Vorprüfung ab. Nach dem Sommersemester 1964 werde ich mich zum medizinischen Staatsexamen in Frankfurt / Main melden.

